

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Skype møte

Tidspunkt: Mandag 27. april. 09:00 – 09:45.

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 070-20 Protokoll fra møte 30. mars 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 071-20 Metodevarsel: ID2020_015_Robotassistert kirurgi som erstatning for prosedyrer med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Flere mulige pasientgrupper / brede sykdomsspektre uten klar avgrensning. *Til drøfting.*
- Sak 072-20 Forslag: ID2020_017_Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) av pasienter med benign prostata hyperplasi med mini-invasiv kirurgi gjennom kateter. Videreutvikling med temperaturkontroll og lokalanestesi *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 073-20 ID2018_125_ Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft. Utkast til rapport fra Statens legemiddelverk vedlagt *Til drøfting*.
- Sak 074-20 ID2019_052 Rituximab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år). Oppfølging av sak 82-19 fra 27.05.2019. *Til drøfting*.
- Sak 075-20 ID2019_092_Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forespørsel om endring av løp for metodevurdering. Innspillskjema fra Takeda Norge AS. *Til drøfting*.
- Sak 076-20 ID2019_107_Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær periotonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. *Til drøfting*.
- Sak 077-20 Mini-metodevurderinger i Nye metoder. Rapportering fra arbeid og workshop. *Til orientering*.
- Sak 078-20 Nasjonale metodevurderinger i Nye metoder som gjelder screening. Overføring av oppdrag til Helsedirektoratet. *Til informasjon*.
- Sak 079-20 MR-veiledet laserablasjon ved intrakranielle svulster og epilepsi. *Til orientering*.
- Sak 080-20 Prosjekt verktøystøtte for Nye metoder - statusrapport. *Til orientering*.
- Sak 081-20 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 30. mars 2020

30. mars 2020, 8:00 til 16:00

Telefonmøte

Deltakere

Bestillerforum RHF

Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Øyvind Melien, Trygve Ottersen, Martin Lerner, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Michael Vester, Gunn Fredriksen, Sabrina Johannessen, Hanne Husom Haukland, Arna Desser, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 048-20 Protokoll fra møte 24. februar 2020. Til godkjenning.

Protokollen endres for sak 034-20 (ID 2019_143 Yescarta). Beslutning oppdateres til «En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for»

Beslutning

Protokollen fra 24.02.2020 ble godkjent med foreslått endring i sak 034-20. Oppdatert protokoll blir publisert.

Sak 049-20 Forslag: ID2020_003 Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (HUS). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Sak 050-20 Forslag: ID2019_141 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom. Revurdering. Til drøfting.

Beslutning

En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom.

Sak 051-20 Forslag: ID2020_004_Skybasert plattform for gradering av netthinnefoto til bruk i forbindelse med regelmessig lokal oppfølging av diabetespasienter uten alvorlige øyekomplikasjoner. Til drøfting

Bestillerforum RHF anser at det kan være aktuelt å metodevurdere flere ulike tiltak som kan øke andelen personer med diabetes som gjennomfører netthinneundersøkelse.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir Folkehelseinstituttet i oppdrag å utarbeide en kartleggingsoversikt over metoder for netthinneundersøkelse ved diabetes.

Sak 052-20 Forslag: ID2020_016_Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte – utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA). Til drøfting.

Helse- og omsorgsdepartementet har hatt til vurdering en sak om grenseoppgang mellom screening-tiltak og Nye metoder. Departementet har vurdert at etablering av screening-program og utvidelser av eksisterende screening-program ikke skal gjennom Nye metoder, men styres av Helsedirektoratet.

Beslutning:

Forslag om "Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte - utvidelse av tilbudet med screening for spinal muskelatrofi (SMA)" oversendes Helsedirektoratet for videre oppfølging. Bestillerforum RHF understreker at innføring av screening kan påvirke kostnad-nytte-vurderingene for kommende behandlinger og at en metodevurdering bør gjennomføres raskt.

Sak 053-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_005_Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Filgotinib til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 054-20 Metodevarsel: ID2020_006_Atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1 Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 055-20 Metodevarsel: ID2020_007_Baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av både moderat og alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Dette kan leveres som to analyser, en for moderat og en for alvorlig.

Sak 056-20 Metodevarsel: ID2020_008_Olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling.

Sak 057-20 Metodevarsel: ID2020_009_Olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft.

Sak 058-20 Metodevarsel: ID2020_010_Durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED). Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) til kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED).

Sak 059-20 Metodevarsel: ID2020_011_Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. Til drøfting.**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS, utarbeide et prisnotat for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Sak 060-20 Metodevarsel: ID2020_012_Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. Til drøfting.**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 061-20 Metodevarsel: D2020_013_Satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Til drøfting.**Beslutning:**

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for satralizumab som monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).

Sak 062-20 Metodevarsel: D2020_014_Givosiran - genterapi som behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP). Til drøfting.**Beslutning:**

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for givosiran - genterapi som behandling av akutt intermitterende porfyri (AIP).

Sak 063-20 Oppdrag ID2019_101 Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Til drøfting

Oppdateringen (tilleggsvurdering) av den fullstendige metodevurderingen som ble bestilt 18.11.2019, avbestilles. I stedet bestilles et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS, utarbeide et prisnotat for ozanimod til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre. Dette er en endring av beslutning fra 18.11.2019.

Sak 064-20 Benmargskreft (Myelomatose)

a) ID2019_072 – Benmargskreft – fullstendig metodevurdering. Kartleggingsoversikt fra FHI. Til drøfting

Folkehelseinstituttet la frem resultater fra kartleggingsoversikten for benmargskreft der de har vurdert kunnskapsgrunnlaget for ulike pasientpopulasjoner innenfor benmargskreft.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir Folkehelseinstituttet oppdrag om fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) med fokus på legemidler og kombinasjoner av legemidler som er relevante i norsk sammenheng.

b) ID2019_122 - Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Klage på beslutning i Bestillerforum 24.02.2020, sak 044-20. Til drøfting

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.

c) ID2019_137 Isatuximab som komb.beh med dexamethason og pomalidomid til myelomatose i 3. linje. Krav om omgjøring av beslutn. i Bestillerforum RHF 27.01.2020, sak 017-20 fra adv.fir Simonsen Vogt Wiig (Sanofi-Aventis Norge AS). Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for isatuximab som kombinasjonsbehandling med dexamethason og pomalidomid til myelomatose i 3. linje.

Sak 065-20 ID2019_071 Benforankret protese - implantert titanbolt i amputert lemsdel for feste av protese. Kartleggingsoversikt fra FHI. Til drøfting.

Det er begrenset kunnskapsgrunnlag på området. Det eksisterer flere utenlandske metodevurderinger fra de seneste årene.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet formidle en nylig publisert metodevurdering fra Canada og legge ved et kort sammendrag på norsk.

Sak 066-20 ID2019_047 MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger. Kartleggingsoversikt fra FHI. Til drøfting.

Kartleggingsoversikten fra Folkehelseinstituttet viser at det er mangelfullt kunnskapsgrunnlag og ingen pågående studier på området. Ut fra foreliggende dokumentasjon er det ikke hensiktsmessig å gjøre en metodevurdering. Dersom det skal være aktuelt å gjøre en metodevurdering, må det foreligge studier.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om metodevurdering. Saken oversendes det interregionale fagdirektørmøtet til beslutning.

Sak 067-20 ID2017_100 Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Høring organdonasjon – forslag om utvidelse av høringsfristen. Til drøfting.

Beslutning:

På bakgrunn av den pågående Covid-19-situasjonen utvides høringsfristen til 15. september 2020.

Sak 068-20 Covid-19. Saksfremlegg fra FHI. Til drøfting.

Beslutning:

Informasjonen ble tatt til orientering.

Sak 069-20 Eventuelt

Fullmakt - orientering

Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum RHF, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge.

Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoder sine møter.

Saksnummer 071-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_015_Robotassistert kirurgi som erstatning for prosedyrer med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Flere mulige pasientgrupper / brede sykdomsspektre uten klar avgrensning (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel

- Robotassistert kirurgi (minimally invasive surgery) er tatt i omfattende bruk i Norge, minst ti sykehus benytter seg av robotteknologi i kirurgien.
- Det nevnes to ulike midler/merkenavn som har CE-merking og FDA-approval: Da Vinci Surgical System og Senhance™ Surgical System. Andre er under utvikling.
- Robotassistert kirurgi er en kikkhullskirurgi-metode. Instrumentene, som er festet til lange «armer» med hendler, føres inn i pasienten gjennom små hull. Kirurgen sitter ved en arbeidskonsoll og styrer armene. Kirurgens bevegelser blir filtrert av en datamaskin, noe som bidrar til presise og stødige bevegelser av instrumentene inne i pasienten.
- Metoden tar sikte på å erstatte visse prosedyrer som tidligere ble behandlet med åpen eller laparoskopisk kirurgi.
- Vanlig innen flere urologiske og gynekologiske inngrep, og sprer seg til flere områder og indikasjoner.
- Det finnes mange kliniske studier på området, flest innen urologi og gynekologi.
- Folkehelseinstituttet oppsummerer at en kartleggingsoversikt med narrativ syntese av eksisterende litteratur for aktuelle indikasjoner og tilgjengelig evidens ville kunne identifisere kunnskapshull og sammen med innspill fra kliniske fagmiljø, brukere, innkjøpstjeneste m.fl. utgjøre et grunnlag for eventuelt senere oppdrag om metodevurdering.

Innspill fra leverandør (hele innspillet med vedlegg vedlagt):

- Innspill fra Intuitive Surgical, som produserer det robotassisterte kirurgiske systemet da Vinci, som er nevnt som en av produsentene i metodevarselet.
- Gir konkrete innspill til pasientgrupper, komparatorer og resultatmål (se innspill vedlagt for detaljer).
- Foreslår å fokusere på prosedyrene som utføres oftest i Norge:
 - o Radikal prostatektomi
 - o Partiell nefrektomi
 - o Hysterektomi for onkologiske indikasjoner, spesielt endometriumskreft
 - o Hysterektomi for benigne indikasjoner, spesielt pasienter med høy BMI, stor patologi/livmor og/eller historikk med tidligere kirurgi.
 - o Lav fremre rektumreseksjon for kreftpasienter
 - o Kolon/tykktarmsreseksjon for kreftpasienter, spesielt høyresidig del av tykktarm
- Forslag til komparator: åpen kirurgi og konvensjonell laparoskopi. Merknad: kan være vanskelig å sammenligne direkte siden robotassistert kirurgi muliggjør behandling av pasientgrupper som ikke lar seg behandle med konvensjonell metode.
- Foreslår en rekke konkrete endepunkter/resultater (for eksempel overlevelse, 30-dagers mortalitet/komplikasjonsrate/reinnleggelse, funksjonsresultat, liggetid, blodtap m.m.).

NYE METODER

- Foreslår en lengre tidshorisont (3-5 års overlevelse), vurdering av totale kostnader for samfunnet fremfor kostnad per prosedyre, samt å se investeringskostnad helhetlig og ikke per indikasjon.
- Ønsker å inkludere pasientrapporterte utfall og innspill fra kliniske miljø/kirurger.
- Ønsker å inkludere real-world data i tillegg til den foreslåtte kartleggingsstudien.
- Foreslår å fokusere på nyere evidens, dvs. siste ti år.
- Vedlegg til innspillet (lagt ved sakspapirene i sin helhet): Oversikt over resultater fra et systematisk litteratursøk med gjennomgang av resultater for syv prosedyrer og et antall utfallsmål med laparoskopisk og åpen kirurgi som komparatorer.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: HUS har hatt en DaVinci robot i 10 år, det siste året to. Vi har et multidisciplinært team, med gynekologer, urologer, gastro- og thoraxkirurger som lærer av og forbedrer hverandre. Vi har benyttet metoden i 10 år for gynekologisk cancer, og i 10 mnd. for benign gynekologisk kirurgi. Vi har 5 robotkirurger.

Oppsummert: Det er klinisk behov for metoden, men den bør ikke prioriteres for metodevurdering. Teknikken er kjent, og problematikk med cost/benefit er kjent. Det finnes noe publisert kunnskap.

Andre relevante metoder: Vi har allerede 3D laparoskopi, som vi benytter daglig. Det er mulig det skal lanseres en hybrid, med optisk styring av kamera.

Andre forhold: Robotassistert kirurgi gir en betydelig bedre ergonomi for operatør. Dårlig ergonomi ved laparoskopi er et stort og økende problem, f. eks ved store myoma uteri. Kirurgien blir mer nøyaktig pga. svært god visualisering, gode instrument, spesielt når pasienten har høy BMI, og ved trange forhold i bekkenet. Erstatte i høy grad laparotomi hos pasienter som da vil få en høyere risikoprofil. Meget gode opplærings- og treningsprogram av leverandør, det er helt uvanlig ved andre teknikker. Pris: meget kostbart verktøy. Forholdsvis lang innkjøringsperiode er ressurskrevende, og utvikling av annen kirurgi kan bli nedprioritert.

Samlet vurdering/prioritering: Ikke faglig behov for metodevurdering av denne metoden for bruk innen gynekologi, som allerede er etablert.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Robotassistert kirurgi har fått en raskt økende utbredelse og brukes ved alle regionsykehus og mange mindre sykehus. Fordelingen på fagområder og prosedyrer varierer mellom sykehusene.

Robotassistert kirurgi kan sees som et teknisk hjelpemiddel til å utføre mini-invasiv kirurgi. Bruk av robot innebærer fordeler i ergonomi for kirurgen, bedre visualisering, stabilisering og tilgjengelighet av instrumenter, kortere læringskurve og større mulighet for standardisering av inngrep. Disse fordelene vil kunne gi bedre utfall for pasientene, sammenliknet mot annen mini-invasiv kirurgi. Forskjellen i metode er imidlertid størst mellom mini-invasiv og åpen kirurgi, men også her er forskjellen i tilgang og ikke selve den kirurgiske prosedyren.

NYE METODER

Pasientpopulasjonen i metodevarselet er ikke definert. Populasjonen må antas å omfatte gruppen som i dag behandles med mini-invasiv kirurgi, med tillegg av grupper hvor robotassistert kirurgi har kommet som et tillegg eller erstatning for åpen kirurgi..

Sikkerhet og «non-inferiority» er allerede godt dokumentert innen de fleste bruksområder. Tilgjengelig dokumentasjon tyder ikke på store forskjeller i utfall eller komplikasjoner, det foreligger dermed ingen hast. Det foreligger mye dokumentasjon på bruk av metoden, men lite i form av RCT. Det er viktig å påpeke at RCT som dokumentasjon av endringer i kirurgisk praksis har begrensninger, se (Lassen, Hvarphiye et al. 2012).

Angående kunnskapsgrunnlag: Metodevarselet angir ikke begrensning i pasient- eller prosedyregrunnlaget. Det vil være mulig å gjøre en metodevurdering av robotassistert kirurgi innen noen områder: prostatakirurgi, gynekologisk kirurgi og colorectalkirurgi, og noen flere. Men vanskelig å konkludere på tvers av områder.

Robotassistert kirurgi er en videreutvikling og teknisk forbedring av mini-invasiv kirurgi. Slike tekniske forbedringer er en del av kirurgiens kontinuerlige utvikling, for eksempel diatermi, lupebriller, pannelamper. Robotassistert kirurgi skiller seg fra disse ved at forbedringen gjelder mange områder, og ikke minst, ved en betydelig utstyrs kostnad. Slik det også angis i varselet vil man forvente et større antall leverandører i årene som kommer, og sannsynligvis også større variasjon i typen kirurgiroboter som blir tilgjengelig. Det siste vil redusere verdien av en metodevurdering som grunnlag for vurdering av ev. nye leverandører.

Oppsummering: Metodevarselet, slik det er formulert som en generell vurdering av robotassistert kirurgi, er ikke nyttig fordi det er for store variasjoner mellom gruppene.

Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale retningslinjer. Det er ikke behov for en nasjonal metodevurdering. Metoden er allerede innført i stor grad. Robotkirurgi (samme leverandør) ble drøftet av Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Det er også skrevet en masteroppgave om beslutningsprosessene for innføring av denne teknologien (Siv Høymork, 2014 Innføring av operasjonsroboter i spesialisthelsetjenesten. Kunnskapsbasert helsetjeneste - eller "toys for boys"?)

Robotassistert kirurgi

Type metode	Andre metoder
Område	Kirurgi; Gynekologi og fødsel
Generisk navn	Robotassistert kirurgi (minimally invasive surgery)
Produktnavn	Da Vinci surgical system, SenhanceTM
Produsenter	Intuitive Surgical, TransEnterix
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er tatt i omfattende bruk i Norge. Minst ti sykehus i Norge benytter seg av robotteknologi i kirurgien (1).

Midler for bruk av metoden ble første gang CE merket i:

- 1999: Da Vinci surgical system
- 2017: SenhanceTM Surgical System

FDA approval:

- 2001: Da Vinci surgical system 510(k) Number: K011002
- 2017: SenhanceTM Surgical System

Andre kirurgiske roboter er under utvikling, men foreløpig ingen ytterligere minimalt invasive kirurgiroboter med FDA-godkjenning. Kirurgiske roboter finnes også for kirurgi med en port / ikke-minimalt invasiv kirurgi som ikke er vurdert her.

Beskrivelse av den nye metoden

Robotassistert kirurgi er en kikkhullskirurgi-metode. Instrumentene, som er festet til lange «armer» med hendler, føres inn i pasienten gjennom små hull. Kirurgen sitter ved en arbeidskonsoll og styrer armene. Kirurgens bevegelser blir filtrert av en datamaskin, noe som bidrar til presise og stødige bevegelser av instrumentene inne i pasienten.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Metoden tar sikte på å erstatte visse prosedyrer som tidligere ble behandlet med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Robotassistert kirurgi kan være av relevans for flere mulige pasientgrupper / brede sykdomsspektre uten klar avgrensning.

Dagens behandling

Vi kunne ikke identifisere norske retningslinjer som anbefaler robotassistert kirurgi som standardbehandling. Standard behandlingsform er imidlertid for mange indikasjoner laparoskopisk behandling. En oversikt over utførte prosedyrer for hele Norge ble ikke identifisert. I følge nettbaserte norske kilder er metoden for tiden mye brukt innen urologi og gynekologi. I noen regioner blir flertallet av kirurgiske inngrep for prostatakraft gjort robotisk (2). I thorax- og gastrokirurgi har denne metodikken begynt å brukes til få indikasjoner (3). Utover dette begynner andre kirurgiske felt å undersøke bruken av robotassistert kirurgi.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Forskningsomtale: Effekt av robotassistert kirurgi sammenlignet med åpen og laparoskopisk kirurgi for prostatektomi (4).

Fullført mini-metodevurdering: Trans Oral Robotic Surgery – St. Olavs hospital 2014 (5)

Pågående mini-metodevurdering: - Robotassistert thyroidektomi, UNN januar 2020

- Robot assistert minimal invasiv høsting av muskel lapper ved rekonstruktiv kirurgi, OUS 2018

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det finns et stort antall systematiske oversikter for gynekologiske og urologiske indikasjoner. Utover disse, mer etablerte bruksområder, finnes det flere systematiske oversikter også for andre kirurgiske indikasjoner. Det finnes også flere metodevurderinger.

EUnetHTA-rapporten "ROBOT-ASSISTED SURGERY IN THORACIC AND VISCERAL INDICATIONS" fra 2019 har vurdert noen av de nyere indikasjonene. I denne konkluderes: "For 9 of the 13 procedures within the area of thoracic and visceral surgery that we considered in this HTA, we conclude that there is insufficient evidence on which a judgement can be made about the relative merits of robot-assisted surgery compared to the alternatives (mostly conventional laparoscopic procedures). For 4 of the procedures there was evidence on some of the outcomes, but not all... For several of the procedures only a single (or no) RCT was available; here further studies are necessary. Several of the studies

considered cost aspects and most reported higher costs associated with robot-assisted surgery. This is often due to the longer operation time necessary, which was reported by many studies; the evidence on blood loss was mixed. “ (7)

En systematisk gjennomgang av det østerrikske Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment konkluderte i 2015, at: “None of the identified studies have shown a crucial benefit of robotic-assisted surgery for patients – at least for nephrectomy, adrenalectomy, prostatectomy, cystectomy or hysterectomy. Surgical robots seem to be a useful, but expensive tool for surgeons. There are probably some benefits of robotic-assisted surgery for outcomes like length of hospital stay or potency after prostatectomy. If these benefits legitimate the high costs is highly questionable.” De anbefaler ikke utbredt bruk. De anbefaler revurdering etter betydelig prisfall (6).

Det er også flere pågående systematiske oversikter registrert hos PROSPERO.

Metodevarsler

Flere har blitt publisert gjennom årene for forskjellige indikasjoner. Blant andre fra NICE and Healthcare Improvement Scotland:

Robotassistert nyretransplantasjon (2018)

Robotassistert laparoskopisk nefronsparende kirurgi ved nyrecellekreft stadium T1a eller T1b (2018)

Transoral robotkirurgi i behandling av hode- halskreft (2018)

Kliniske studier

Det er et betydelig antall RCTer. De fleste av disse tar for seg urologiske og gynekologiske indikasjoner. Flertallet av alle RCTer fokuserer på onkologiske indikasjoner for kirurgi. Med hensyn til de nyere indikasjonene finnes færre RCTer. Et søk etter «robotkirurgi» på clinicaltrials.gov viser 155 intervensjonsstudier (8). EUnetHTA rapporten om thorax- og abdominal kirurgi fra 2019 identifiserte følgende RCTer: tarm: RCTs = 7, spiserør: RCTs = 5, galleblæren / lever / milten: RCTs = 4, mage: RCTs = 3. De rapporterer også at det for noen indikasjoner er bare en enkelt eller ingen RCT (7).

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Aspekter relevante for metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfreds
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger/ komplikasjoner
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metodens mulige nytte ligger i reduserte kostnader, bl.a. knyttet til liggedøgn
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Eksisterende vurderinger er godt utført, Kartleggingsoversikt (oversikt over oversikter), narrativ syntese

Hovedkilder til informasjon

(1) <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2015/06/25/Opererer-med-robot-til-18-millioner/>

(2) [https://helse-](https://helse-nord.no/Documents/SKDE/SKDE%20Notater/Kreftkirurgi%20i%20Helse%20Nord%20%28SKDE%202017%29.pdf)

[nord.no/Documents/SKDE/SKDE%20Notater/Kreftkirurgi%20i%20Helse%20Nord%20%28SKDE%202017%29.pdf](https://helse-nord.no/Documents/SKDE/SKDE%20Notater/Kreftkirurgi%20i%20Helse%20Nord%20%28SKDE%202017%29.pdf)

(3) <https://www.ahus.no/nyheter/apen-dag-om-robotkirurgi>

(4) <https://www.fhi.no/publ/2012/effekt-av-robotassistert-kirurgi-sammenlignet-med-apen-og-laparoskopisk-kir/>

(5) https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok/_attachment/163707?_ts=146c881af9f

(6) http://eprints.hta.lbg.ac.at/1077/1/HTA-Projektbericht_Nr.84.pdf

(7) https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/05/Robot-assisted-surgery-in-thoracic-and-visceral-indications_v1.4_final.pdf

Første varsel	11.02.2019
Siste oppdatering	11.02.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Mulig PICO:

Population (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasienter med behov for minimal invasiv kirurgi - Avhengig av indikasjon, hver prosedyregruppe trenger spesifikk PICO	Behandling med robot assistert minimal invasiv kirurgi - (ikke kirurgi med en port / ikke-minimalt invasiv kirurgi)	Konventionell laparoskopisk kirurgi	- Mortality (30d, 1y) - Quality of life - Bivirkninger og komplikasjoner - Tid til utskrivning - bytte til åpen kirurgi - andre relevante utfall

Oppsummert

I Norge blir robotassistert kirurgi en stadig mer etablert behandlingsform. For noen indikasjoner har robotkirurgi blitt den dominerende intervensjonsformen. Fra det opprinnelig urologiske og gynekologiske feltet sprer bruken av robotassistert kirurgi seg til andre områder, og for stadig flere indikasjoner. Det finnes en mengde systematiske oversikter og internasjonale metodevurderinger. Eksempelvis har en nylig EUnetHTA-rapport fremhevet at fordelene ved robotkirurgi ikke er veletablert for thorax- og abdominale indikasjoner. Usikkerhet gjenstår også for de mer tradisjonelle indikasjonene, spesielt fra et økonomisk perspektiv. En kartleggingsoversikt med narrativ syntese av eksisterende litteratur for aktuelle indikasjoner og tilgjengelig evidens ville kunne identifisere kunnskapshull og samman med innspill fra kliniske fagmiljø, brukere, innkjøpstjeneste m.fl. utgjøre et grunnlag for eventuelt senere oppdrag om metodevurdering.

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_015
Metodens tittel:	Robotassistert kirurgi. Erstatning for prosedyrer med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Flere mulige pasientgrupper / brede sykdomsspektre uten klar avgrensning.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Laura Lüdtke
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Intuitive Surgical
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	laura.ludtke@intusurg.com , +46 706 999 516

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Intuitive Surgical produserer det robotassisterte kirurgiske systemet da Vinci, og er nevnt som en av produsentene i “Forslaget (ID2020_015)” Våre kommentarer og innspill er basert på funnene i Health Technology Assessments (HTAs) worldwide, samt fordelene og gevinsten som teknologien medbringer. Spesifikt, fokuserer våre kommentarer og innspill på følgende: • Pasientgrupper: Forslag til pasientgrupper å fokusere på, basert på de mest frekvente robotassisterte prosedyrene utført i Norge. • Komparator: Forslag til komparator/sammenligning, inkludert en note på hvordan robotassistert kirurgi muliggjør en generelt høyere grad av minimal invasive kirurgisk behandling.

- **Resultater:** Forslag til utfall/resultater, basert på vår erfaring av de viktigste og mest studerte endepunktene.
- Tilleggs kommentarer inkluderer:
 - Undersøke en lengre tidshorisont samt ta/se perspektivet fra sykehuset/betalers
 - Pasient rapporterte utfall
 - Innspill fra det kliniske miljøet og helsepersonell
 - Inkludering vs ekskludering av real-world evidens (RWE)
 - Inklusjonskriterier for evidens

Vi har i tillegg lagt ved resultatene fra et gjennomgått/gransket systematisk litteraturverk, som samfatter nøkkelresultatene på tvers av kreftprosedyrer.

Vi verdsetter deres betraktning av de fremlagte kommentarer og innspill i dette dokumentet. Vi står til deres disposisjon for fremlegging av ytterligere informasjon, ved behov.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: [Ja](#)
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: [Siden 2004](#)¹
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: [På 15 sykehus i Norge](#).²

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Forslag: Robotassistert kirurgi ble introdusert i Norge i 2004 og har siden den tid blitt adaptert av et stort antall kliniske fagfelt og prosedyrer.

Vi foreslår å fokusere på prosedyrene som utføres oftest i Norge:

- Radikal prostatektomi
- Partiell nefrektomi
- Hysterektomi for onkologiske indikasjoner, spesielt endometriumskreft
- Hysterektomi for benigne indikasjoner, spesielt pasienter med høy BMI, stor patologi/livmor og/eller historikk med tidligere kirurgi.
- Lav fremre rektumreseksjon for kreftpasienter
- Kolon/tykktarmsreseksjon for kreftpasienter, spesielt høyresidig del av tykktarm

Begrunnelse: Foreslåtte liste er basert på de mest frekvent utførte prosedyrene med robotassistert kirurgi i 2019³.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICQ)

Beskriv kortfattet:

Forslag

Vi foreslår at følgende kirurgiske komparatorer blir vurdert for de foreslåtte pasientgrupper:

Komparatorer: Åpen; Konvensjonell laparoskopi

- Radikal prostatektomi
- Hysterektomi for onkologiske indikasjoner
- Lav fremre rektumreseksjon
- Kolon/tykktarmsreseksjon for onkologiske indikasjoner
- Partiell nefrektomi

Komparatorer: Åpen; Konvensjonell laparoskopi; Vaginal

- Hysterektomi for benigne indikasjoner

Begrunnelse: Dette er de mest utbredte behandlingsmetodene for prosedyrene listet over.

Viktig å bemerke at når sammenligningen med de ovennevnte komparatorer blir gjort, at robotassistert kirurgi muliggjør behandling av spesifikke pasientgrupper, hvor åpen- eller konvensjonell laparoskopiske metode ikke lar seg gjøre. Derfor vil det kunne være krevende å gjøre en direkte sammenligning.

Eksempel: Til tross for at konvensjonell laparoskopi har vært en behandlingsmetode før robotassistert kirurgi, er det begrensninger til konvensjonell laparoskopi som også har gitt metoden begrenset opptaket. Robotassistert kirurgi har vist seg å overvinne mange av utfordringene konvensjonell laparoskopi var stilt med, som for eksempel:

- Muligheten til å operere kompleks patologi/ tilgang dypt i bekkenet^{4,5}
- Forbedret mulighet til å skille mellom friskt og ikke friskt (eks kreftmarginer)vev. ⁶
- Muligheten til å fullføre en prosedyre, minimalt invasivt, uten behov for å konvertere til åpen kirurgi/metode. ^{7,8}
- Økt presisjon, fleksibilitet og med redusert skjelving. ⁹

Tatt dette i betraktning er det med rimelig grunn å kunne konstatere at robotassisterte prosedyrer bidrar til en generelt høyere andel minimal invasiv behandling enn konvensjonell laparoskopi alene.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Vi foreslår å se på følgende endepunkter/resultater:

- Overlevelse/sykdomsfri overlevelse/ residiv (spesielt for kreftindikasjoner)
- 30 dagers mortalitet/dødstall
- 30 dagers komplikasjonsrate
- 30 dagers reinnleggsrate
- Funksjonsresultat, eks: kontinens, potens, tarmfunksjon
- Konvertering til åpen kirurgi
- Liggetid på sykehus
- Estimert blodtap
- Livskvalitet, smertelindrende medisiner, smertenivå, evne til å returnere til vanlig hverdag.
- Totale behandlingskostnad, inkludert følgekostnadene av behandlingen.
- Operasjonstid

For kreftindikasjoner vil vi i tillegg foreslå følgende:

- Onkologisk resultat, som f.eks lymfeknute høsting/fjerning og marginstatus ved reseksjon.

Begrunnelse: I vår erfaring er det disse resultatene som er av høyest betydning for helse personell, sykehus/betaler og pasient.

Vi har ferdigstilt, på prosedyre for prosedyre basis (kreftprosedyrer), et sammendrag av systematisk litteratur og oppsummert nøkkelresultatene som er gjeldende på tvers av prosedyrene. Vedlagt er resultatet fra arbeidet, inkludert beskrivelse av metodologien som er benyttet, se Appendix 1.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

Se under for nåværende tiltenkt bruksområdet (April 2020):

De kirurgiske da Vinci systemene er tiltenkt å assistere med nøyaktig kontroll av Intuitive Surgical sine endoskopiske instrumenter innen urologiske, generelle laparoskopiske, gynekologiske, thorakoskopiske, thorakoskopisk- assistert kardiotomi og transorale otolaryngologiske prosedyrer, begrenset til benigne tumorer og maligne tumorer klassifisert T1 og T2 og for benigne prosedyrer av tungereseksjoner.

Systemene kan også bli benyttet med tilleggs mediastinotomi for å utføre koronar anastomose under revaskularisering av hjerte. Systemene er indikert for voksen og pediatrik bruk (med unntak av trans-orale otolaryngologiske prosedyrer). Systemene er tiltenkt brukt av trent helsepersonell på en operasjonsstue.

Da Vinci kirurgiske system ble CE-merket første gang i 2001. Etterfulgt av CE –merkingen av de neste generasjoner system i 2006 (da Vinci® S); 2009 (da Vinci® Si; 2014 (da Vinci® Xi); 2017 (da Vinci® X).

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

-

10. Andre kommentarer

Vi foreslår å vurdere følgende punkter når evalueringen gjennomføres:

Undersøke en lengre tidshorisont samt ta/se perspektivet fra sykehuset/betaler

Forslag: Vi oppmuntrer til å se på et langsiktig perspektiv for å kunne gi en omfattende evaluering av de kliniske resultatene, pasient utfall og kostnadsimplikasjoner, som kan inkludere:

- 3-5 års overlevelse
- Totale kostnad av behandling vs kostnad for operasjon, eks kostnad for det Norske RHF og samfunn istedenfor kostnad per sykehus prosedyre. Dette vil bety å inkludere følgekostnadene av behandlingen, for eksempel, uheldige/uønskede hendelser (under operasjon, er dette intraoperative komplikasjoner og assosierte uheldige/uønskede hendelser), kostnad i forbindelse med sykehusopphold (sengeplass, intensivbehandling, medisinerer etc.), oppfølgingsbehandling, sykdoms residiv, tap av arbeidsdager, mm.
- I tillegg skal det bemerkes at de fleste norske sykehus benytter ett robotassisterte kirurgiske system til flere indikasjoner. Eksempelvis betyr dette at investeringskostnaden per indikasjon, blir lavere jo flere indikasjoner sykehuset benytter systemet til. Når man evaluerer kostnadseffektiviseringen for en enkelt indikasjon, er det avgjørende å se det helhetlig fra sykehuset og betalernes perspektiv.

Begrunnelse: Vi tror på en evaluering av den totale kostnaden for behandling og et verdibasert helsevesen og støtter en evaluering som inkluderer alle nevnte faktorer over.

Pasient rapporterte utfall

Forslag: Vi foreslår å inkludere og ta i betraktning pasient rapporterte utfall i evaluering, som for eksempel pasient tilfredshet, funksjonelt utfall, evne til å gjenoppta hverdagslige aktiviteter, samt evnen til å returnere til arbeid.

Begrunnelse: Mange helseinstitusjoner i Norge vektlegger pasientfokustert tekning som sine interne prioriteringer. Derfor tror vi det er viktig å evaluere vårt robotassisterte kirurgiske system ved å bruke livskvalitet og tilfredshets aspektet, selvom ikke tradisjonelle meta-analyser inkluderer disse resultatene. I tillegg har ofte pasient rapporterte utfall en bredere samfunnsmessig innvirkning.

Innspill fra det kliniske miljøet og helsepersonell

Forslag: Vi foreslår at brukere (kirurger) av robotassistert kirurgiske system kontaktes, i tillegg til sykehus som er første fase av evalueringen, for å bedre kunne forstå fordelene og verdien ved robotassistert kirurgi fra deres perspektiv.

Begrunnelse: Den fullstendige verdien tilknyttet robotassistert kirurgi er ikke alltid fanget opp i systematisk gjennomgang av litteratur, kirurger og sykehus kan gi informasjon om:

- Pasienttilfredshet og smerte^{10,11,12}

- Kirurgens velvære (ergonomiske aspekter, sikkerhet for kirurger, kirurgens profesjonelle livstid)^{13,14,15,16,17}
- Pasient gjennomstrømming (grunnet kortere liggetid¹⁸) og tilgjengelige sykehus senger
- Innovasjonsgrad (viktig for mange universitetssykehus)
- Mulighet til i gi minimal invasiv behandling til flere pasienter (eks. pasienter som ikke kan opereres med konvesjonell laparoskopi)¹⁹
- Kortere læringskurve med RAS (robot assisted surgery) sammenlignet med konvesjonell laparoskopi²⁰

Inkludering vs ekskludering av real-world evidens (RWE)

Forslag: Vi foreslår å komplementere den foreslåtte kartleggingsstudien med real-world data fra Norge²¹, i tillegg til andre land, som foreksempel Sverige^{22,23,24}.

Begrunnelse: Mens vi anerkjenner RCT til det høyeste nivået av evidens, anerkjenner vi også deres begrensninger. Spesielt er det en iboende begrensning for å fange opp "svært dyktige" kirurger, spesielt i mindre RCT gjennomført hos enkeltstående akademiske senter. Den beste, og muligens eneste, løsningen er å gjennomføre pragmatiske prøvelser, som inkluderte så mange kirurger som mulig- og dermed kan RCT resultatene være mer "generaliserende". Gjennom interaksjon med kirurger og klinikere verden over, er tilbakemeldingen vi har mottatt, at gjennomføring av RCT for radikal prostatektomi er rett og slett ikke gjennomførbart. Dette fordi robotassistert prostatektomi har blitt standard behandling i så mange land verden over, pasienter lar seg/ønsker ikke randomisere. Dette problemet ble også gjenkjent av Lee i hennes publiserte artikkel i Lancet²⁵.

Mens vi anerkjenner at bruken av RWE i HTAs ikke er akseptert metodologi av noen HTA organ, er det et skifte mot å ta RWE i betraktning i tillegg til RCTs²⁶. Det er flere eksempler på HTA rapporter på RAS for radikal prostatektomi fra land verden over, inkludert Skotland/UK, NICE (2013), Australia (2009), Washington State (2012), Alberta, Canada (2011), Ontario, Canada HQO (2010 og 2014) og Korea NECA (2014). Alle betraktet RCTs og komparative observasjonsstudier i sine evalueringer. Benyttelse av RWE for å supplerere og berike evidens vurderingen er utbredt i HTA arbeid, dette er spesielt avgjørende for kirurgisk behandlinger samt foreldreløse medisiner hvor RCTs er vanskelig å gjennomføre. Markady et. Al oppsummerer retningslinjene for RWE tilknyttet seks (6) større HTAs i tabellen under²⁷:

Tabell 1- Oppsummerte retningslinjer for Real World Data (RWD) godkjennelse for store HTA byråer

HTA agency	RWD accepted/requested		
	RWD accepted	RWD to inform treatment effects	RWD to inform other parameters
TLV	Yes	Under specific circumstances	Not mentioned
NICE	Yes	Under specific circumstances	Epidemiological data (e.g., incidence and prevalence), resource use data, and cost data
IQWiG	Yes	Under specific circumstances	Epidemiological data (e.g., incidence and prevalence) and resource use data
HAS	Yes	Under specific circumstances	Not mentioned
AIFA	Yes	Under specific circumstances	Not mentioned
ZIN	Yes	Under specific circumstances	Epidemiological data (e.g., incidence and prevalence), resource use data, and cost data

AIFA, Italian Medicines Agency; HAS, High Authority for Health; HTA, health technology assessment; IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Healthcare; IRD, initial reimbursement discussion; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; RCT, randomized controlled trial; RWD, real-world data; TLV, Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; ZIN, National Healthcare Institute.

Inklusjonskriterier for evidens

Forslag: Vi foreslår at innsamlet data for evalueringen er fra 2010, eller tidligere, og bør ekskludere evidens tilknyttet single-site og transanal teknikk/tilnærming.

Begrunnelse: Ved å studere evidens fra de siste 10 årene, vil forsikre at den nyeste dataen og studiene er inkludert. I tillegg utvikles og forbedres de robotassisterte plattformene seg rask. For single-site og transanale teknikker er det veldig begrenset evidens tilgjengelig.

Vi verdsetter deres evaluering av kommentarene gitt i dette dokumentet. Vi håper at data/informasjon og innspill fra Intuitive Surgical, som teknologisk utvikler, kan være til hjelp for Nye Metoder FHI, Bestillerforum RHF og andre parter.

Vi, som representanter for Intuitive Surgical, står til disposisjon for videre diskusjoner og fremlegger gjerne ytterligere informasjon, der dette er ønskelig

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Intuitive Surgical produserer og selger da Vinci® robotassisterte kirurgiske system, samt tilknyttede instrumenter og tilbehør.

- ¹ Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft, 2018 <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-prostatakreft.pdf>
- ² Intuitive Surgical data, installed base Q1 2020
- ³ Intuitive Surgical data, procedures performed in Norway year 2019
- ⁴ Ohtani, H., et al. (2018). "Meta-analysis of Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer." *In Vivo* 32(3): 611-623
- ⁵ Solaini, L., et al. (2018). "Robotic versus Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques 32(3): 1104-1110. [2a] laparoscopic right colectomy: an updated systematic review and meta-analysis."
- ⁶ Bae, S. U., Min, B. S., & Kim, N. K. (2015). Robotic low ligation of the inferior mesenteric artery for rectal cancer using the firefly technique. *Yonsei medical journal*, 56(4), 1028-1035.
- ⁷ Harr, J. N., et al. (2016). "Robotic-assisted colorectal surgery in obese patients: a case-matched series." *Surg Endosc*
- ⁸ Franggaard T, Pinar I, Thygesen L, Gögenur I. Association between robot-assisted surgery and resection quality in patient with colorectal cancer. *Surg Oncology* 2018; 28:177-184.
- ⁹ Ma, S., et al. (2018). "Short-term outcomes of robotic-assisted right colectomy compared with laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis." *Asian Journal of Surgery*. [2a]
- ¹⁰ Hirpara, D. H., et al. (2019). "The impact of surgical modality on self-reported body image, quality of life and survivorship after anterior resection for colorectal cancer - a mixed methods study." *Can J Surg* 62(3): 1-8. [3b]
- ¹¹ Tolstrup, R., et al. (2017). "Perioperative pain after robot-assisted versus laparoscopic rectal resection." *Int J Colorectal Dis*. [1b]
- ¹² Kamali, D., et al. (2017). "Patient quality of life and short-term surgical outcomes between robotic and laparoscopic anterior resection for adenocarcinoma of the rectum."
- ¹³ Dalsgaard T, Jensen M, Hartwell D, Mosgaard B, Jørgensen A, Jensen B. Robotic surgery is less physically demanding than laparoscopic surgery. *Annals of Surg* 2018; 1-8
- ¹⁴ Lee G., et al (2014) "Comparative assessment of physical and cognitive ergonomics associated with robotic and traditional laparoscopic surgeries". *Surg Endosc* 2014;28(2):456-65.
- ¹⁵ van der Schatte Olivier, R. H. V. t. H., C. D.; Ruurda, J. P.; Broeders, I. A. (2009). "Ergonomics, user comfort, and performance in standard and robot-assisted laparoscopic surgery." *Surg Endosc* 23(6): 1365-1371.
- ¹⁶ Mendes, V., et al. (2019). "Experience implication in subjective surgical ergonomics comparison between laparoscopic and robot-assisted surgeries." *Journal of Robotic Surgery*.
- ¹⁷ Zarate Rodriguez, J. G., et al. (2018). "Ergonomic analysis of laparoscopic and robotic surgical task performance at various experience levels." *Surg Endosc*.
- ¹⁸ Juo, Y. Y., O. Hyder, A. H. Haider, M. Camp, A. Lidor and N. Ahuja (2014). "Is minimally invasive colon resection better than traditional approaches?: First comprehensive national examination with propensity score matching." *JAMA Surg* 149(2): 177-184. [2c]
- ¹⁹ Zhang, X., Wei, Z., Bie, M. et al. Robot-assisted versus laparoscopic-assisted surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg*
- ²⁰ Park, J. S., et al. (2018). "Long-term oncologic after robotic versus laparoscopic right colectomy: a prospective randomized study." *Surgical Endoscopy*.
- ²¹ E.g Kreftregisteret. <https://www.kreftregisteret.no>
- ²² E.g. GynOp: http://www2.gynop.se/wpcontent/uploads/2019/07/%C3%85rsrapport_hysterektomi_2018.pdf
- ²³ Svenska Kolorektalcancerregistret <https://statistik.incanet.se/kolorektal/kolon>
- ²⁴ Svenska Kolorektalcancerregistret <https://statistik.incanet.se/kolorektal/rektum>
- ²⁵ Lee, N., Robotic surgery: where are we now? *The Lancet*, 2014. 384(9952): p. 1417.
- ²⁶ NICE, National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/news/article/broader-types-of-data-to-be-used-in-development-of-nice-guidance>
- ²⁷ Makady, A., et al., Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value in Health*, 2017. 20(4): p. 520-532.

Methods

Systematic review of the peer-reviewed literature performed by Intuitive team are at the core of most of the clinical value claims presented in this document.

Published literature on robotic-assisted surgery was queried from PubMed, Scopus and Embase. Below are the searched terms employed to identify robotic assisted surgery related articles in the mentioned databases:

<i>Database</i>	<i>Search terms</i>
PubMed	(robotic[All Fields] OR robot*[All Fields] OR “robot assist”[All Fields] OR “robotically assisted”[All Fields] OR robot-assist[All Fields] OR “da vinci”[All Fields] OR davinci[All Fields] OR “intuitive surgical”[All Fields] OR (robot*[All Fields] AND surgery[all fields]))
Scopus	TITLE-ABS-KEY(da*vinci) OR (robotic surgery) OR (‘intuitive surgical’) OR (robotic assist*) OR (robot*surgery) OR (robotic-assist*)
Embase	'da vinci':de,nc,lnk,cl,ab,ti OR 'davinci':de,nc,lnk,cl,ab,ti OR 'intuitive surgical' OR 'endowrist'/exp OR endowrist OR (robot* NEAR/2 surg*):de,nc,lnk,cl,ab,ti OR (robot* NEXT/1 assist*)

Seven separate systematic literature reviews and meta-analyses were completed for seven different surgical procedures. These included: hysterectomy (endometrial cancer), hysterectomy (cervical cancer)– starting date for all searches was January 1, 2010. All searches were subject to the same specific inclusion and exclusion criteria, outlined below:

Inclusion criteria:

1. Robotic-assisted [procedure name]
2. Publication between January 1, 2010 and [End date of search]
3. Level of Evidence ($\leq$ 2a/2c)
4. Study is a RCT, Meta-Analysis /Systematic Review, or Large Database Study with Comparative Cohorts (Robotic vs Lap and/or Open Surgery)

Exclusion criteria:

1. Not in English
2. Paper reports on a pediatric population
3. Publication is an HTA that was not published in a peer reviewed journal
4. Alternate technique/approach (e.g. transanal, single-port)
5. No stratified analysis by study arm (e.g. combines results from robotic, laparoscopic and/or open cohorts)
6. Procedure data mixed with other procedures (e.g. data from multiple surgical procedures combined)

7. Original research study does not provide quantitative results or a review paper does not provide meta/summary analysis for at least one of the findings relative to the outcomes of interest (i.e, operative time, conversions, estimated blood loss and/or transfusions, complications, length of hospital stay, mortality)
8. Original research publication includes redundant patient population and similar conclusions
9. Study is a review paper that only includes redundant publications and similar conclusions.

The table below has the literature search end dates:

<i>SLR and meta-analysis topic / Procedure Name</i>	<i>Search end date</i>
Hysterectomy for Endometrial Cancer	3/5/19
Hysterectomy for Cervical Cancer	3/5/19
Partial Nephrectomy	10/17/18
Prostatectomy	9/30/17
Colectomy	5/15/18
Lower Anterior Resection of the Rectum with Total Mesorectal Excision (LAR /TME)	5/15/18
Lobectomy (lung resection)	12/3/18

All summary measures are shown as odds ratios, relative risks or risk differences when describing binary outcomes, or as weighted mean differences or standardized mean differences when describing continuous outcomes. Where specified, weighted group statistics (percent or mean) are provided. Weights are allocated by sample size of each publications and the variance of the estimate that contributes the specific metric in the forest plot of the meta-analysis.

Level of Evidence Definitions for Scientific Publications

Level 1

- a) Systematic reviews of Randomized Control Trials (RCT's)
- b) Randomized Controlled Trials (RCT)
- c) RCT's for Robotic technique studies (robotic vs other robotic study arm, not comparing to other surgical methods)

Level 2

- a) Systematic reviews of comparison studies and higher quality* mixed comparison/single arm analyses. Independent database population studies (comparative and single arm)
- b) Prospective non-randomized comparative studies and lower quality* RCT's
- c) Independent database population studies

Level 3

- a) Systematic reviews that mix comparison studies and single arm studies in the analysis.
- b) Retrospective non-randomized comparative studies (includes retrospective reviews of prospective institutional database) and lower quality* prospective comparison studies

Level 4:

- a) Systematic reviews of single arm studies and all non-systematic reviews (comparative and single arm)
- b) Single arm studies (includes robotic vs other robotic study arm, not comparing to other surgical methods) and lower quality* retrospective studies (includes retrospective reviews of prospective institutional database)

Level 5:

Case reports, Lower quality* single arm studies, Animal studies, Cadaver studies, Bench research, Expert Opinion/Editorial, Technique (with no clinical data)

* Higher quality systematic reviews with mixed comparison/single arm analyses are those that correct for bias and/or differences in patient characteristics between groups. Lower quality is defined as small sample sizes (at least one of comparison arms is <20 subjects).

Results

A meta-analysis for 7 distinct surgical procedures; (hysterectomy for endometrial cancer, hysterectomy for cervical cancer, prostatectomy, partial nephrectomy, colectomy, low anterior resection of the rectum, and lobectomy) was conducted with the goal of comparing key clinical outcomes across 3 surgical approaches (robotic-assisted, laparoscopic and open surgery). The key clinical outcomes measured across the 7 procedures included; conversion to open surgery, the rate of blood transfusions, operative time, complications within 30-days of surgery, length of hospital stay, readmissions to hospital within 30-days of surgery and mortality within 30 days post surgery. Each of the clinical outcomes' effect size was described as an odds ratio, risk ratio, risk difference, weighted mean difference or standardized mean difference comparing robotic assistance to laparoscopy or robotic assistance to open surgery.

Table 1: Robotic-assisted versus Laparoscopic / Video-assisted Procedures

Clinical Outcomes	Number of Robotic patients	Number of Laparoscopic or Video-assisted patients	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Conversion	198,669	294,537	0.47	[0.37, 0.60]
Conclusion: There is a 53% lower likelihood of a conversion to open surgery during a robotic procedure compared to a laparoscopic/ VATS procedure. This result is statistically significant across all 7 procedures $p<0.00001$				
Blood Transfusions	83,381	142,287	0.71	[0.61, 0.84]
Conclusion: There is a 29% lower likelihood of receiving a blood transfusion after robotic surgery compared to laparoscopic / VATS. This result is statistically significant across all 7 procedures $p<0.0001$.				
Postoperative Complications within 30-days	65,794	429,861	0.86	[0.80, 0.92]
Conclusion: There is a 14% lower likelihood of a postoperative complication within 30-days of robotic-assisted surgery compared to laparoscopic /VATS surgery. This result is statistically significant across all 7 procedures $pp<0.0001$.				
Readmissions within 30-days	41,255	89,199	0.79	[0.60, 1.05]
Conclusion: There is no difference in the likelihood of readmissions within 30-days of surgery between robotic and laparoscopic/VATS surgery. $P=0.15$				

Mortality within 30 days ¹	63,352	41,168	-0.32	[-0.0025, -0.0005]
Mortality within 30 days ²	44,070	617303	0.77	[0.55, 1.07]
Conclusion¹: There is a statistically significant difference in the likelihood of mortality within 30-days of surgery between robotic and laparoscopic surgery. P=0.003. (¹refers to the pooled results for hysterectomy for endometrial cancer, and cervical cancer, LAR/TME, prostatectomy, partial nephrectomy.) Conclusion²: There is no statistically significant difference in the likelihood of mortality within 30-days of surgery between robotic and laparoscopic/VATS surgery. P=0.12. (²refers to the pooled results for lobectomy and colectomy)				
Clinical Outcomes	Number of Robotic patients	Number of Laparoscopic or Video-assisted patients	Weighted Mean Difference/ Standardized Mean Difference	95% Confidence Interval
Operative time ³	42,178	43,970	9.90	[-0.72, 20.51]
Operative time ⁴	18,638	115,771	0.40	[0.12, 0.67]
Conclusion³: There is no statistically significant difference in operative time between robotic assisted procedures and laparoscopic procedures. (³ refers to the pooled results (weighted mean difference=9.9 minutes) for the following procedures: prostatectomy, partial nephrectomy, hysterectomy for endometrial cancer and cervical cancer, and LAR/TME) Conclusion⁴: There is a statistically significant difference in operative time between robotic assisted procedures and laparoscopic procedures. (⁴ refers to the pooled (standardized mean difference=0.40) results for the following procedures: lobectomy and colectomy)				
Length of Hospital Stay ⁵	110,170	53,127	-0.32	[-0.45, -0.18]
Length of Hospital Stay ⁶	44,739	590,592	-0.06	[-0.14, 0.03]
Conclusion⁵: There is a statistically significant difference in length of hospital stay between robotic assisted and laparoscopic procedures. Robotic surgery patients have a length of stay on average a third of a day shorter than laparoscopic patients. P<0.00001. (⁵ refers to the pooled results (weighted mean difference=-0.32 days) for the following procedures: prostatectomy, partial nephrectomy, hysterectomy for endometrial cancer and cervical cancer, and LAR/TME)				

Conclusion⁶: There is no statistically significant difference in length of hospital stay between robotic and laparoscopic /VATS procedures. P=0.18. (⁶ refers to the pooled (standardized mean difference=-0.06) results for the following procedures: lobectomy and colectomy)

Table 2: Robotic-assisted versus Open Procedures

Clinical Outcomes	Number of Robotic patients	Number of Open patients	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Blood Transfusions	180,826	325,613	0.28	[0.18, 0.44]
Conclusion: There is a 72% lower likelihood of receiving a blood transfusion after robotic surgery compared to open surgery. This result is statistically significant across all 7 procedures p<0.0001.				
Postoperative Complications within 30-days	91,066	267,665	0.56	[0.47, 0.68]
Conclusion: There is a 44% lower likelihood of a postoperative complication within 30-days of robotic-assisted surgery compared to open surgery. This result is statistically significant across all 7 procedures p<0.0001.				
Readmissions within 30-days	120,046	161,027	0.84	[0.67, 1.07]
Conclusion: There is no difference in the likelihood of readmissions within 30-days of surgery between robotic and open surgery. P=0.17				
Mortality within 30 days ¹	169,310	604,410	0.39	[0.26, 0.58]
Mortality within 30 days ²	13,245	45,019	-0.0027	[-0.0035, -0.0019]

Conclusion¹: There is a statistically significant difference in the likelihood of mortality within 30-days of surgery between robotic and open surgery. $P < 0.00001$. (¹refers to the pooled results for hysterectomy for endometrial cancer, and cervical cancer, colectomy, prostatectomy, lobectomy.) Conclusion²: There is a statistically significant difference in the likelihood of mortality within 30-days of surgery between robotic and open surgery. $P < 0.00001$. (²refers to the pooled results for partial nephrectomy and LAR/TME)				
Clinical Outcomes	Number of Robotic patients	Number of Laparoscopic or Video-assisted patients	Weighted Mean Difference/ Standardized Mean Difference	95% Confidence Interval
Operative time	126,217	159,425	40.37	[24.11, 56.62]
Conclusion: There is a statistically significant difference in operative time between robotic assisted procedures and open procedures, $p < 0.00001$. (refers to the pooled results for all 7 procedures.) Operative time is on average 40.37 minutes longer for robotic assisted surgery in comparison to open surgery.				
Length of Hospital Stay	244,095	719,056	-2.15	[-2.70, -1.60]
Conclusion: There is a statistically significant difference in length of hospital stay between robotic and open procedures. $P < 0.00001$. (refers to the pooled results for all 7 procedures). Length of hospital stay is on average 2 days shorter for robotic assisted surgery than open surgery.				

Bibliography

(each procedure has a separate reference list with numbering starting at 1)

Colon Resection (to May 15, 2018)

1. Addae, J. K., F. Gani, S. Y. Fang, E. C. Wick, A. A. Althumairi, J. E. Efron, J. K. Canner, D. M. Euhus and E. B. Schneider (2017). "A comparison of trends in operative approach and postoperative outcomes for colorectal cancer surgery." J Surg Res 208: 111-120.
2. Altieri, M. S., J. Yang, D. A. Telem, J. Zhu, C. Halbert, M. Talamini and A. D. Pryor (2016). "Robotic approaches may offer benefit in colorectal procedures, more controversial in other areas: a review of 168,248 cases." Surg Endosc 30(3): 925-933.
3. Benlice, C., E. Aytac, M. Costedio, H. Kessler, M. A. Abbas, F. H. Remzi and E. Gorgun (2017). "Robotic, laparoscopic, and open colectomy: a case-matched comparison from the ACS-NSQIP." Int J Med Robot 13(3).
4. Bhama, A. R., A. M. Wafa, J. Ferraro, S. D. Collins, A. J. Mullard, J. F. Vandewarker, G. Krapohl, J. C. Byrn and R. K. Cleary (2016). "Comparison of Risk Factors for Unplanned Conversion from Laparoscopic and Robotic to Open Colorectal Surgery Using the Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC) Database." J Gastrointest Surg 20(6): 1223-1230.
5. Chang, Y. S., J. X. Wang and D. W. Chang (2015). "A meta-analysis of robotic versus laparoscopic colectomy." J Surg Res 195(2): 465-474.
6. Davis, B. R., A. C. Yoo, M. Moore and C. Gunnarsson (2014). "Robotic-assisted versus laparoscopic colectomy: cost and clinical outcomes." Jsls 18(2): 211-224.
7. Dolejs, S. C., J. A. Waters, E. P. Ceppa and B. L. Zarzaur (2017). "Laparoscopic versus robotic colectomy: a national surgical quality improvement project analysis." Surg Endosc 31(6): 2387-2396.
8. Ezekian, B., Z. Sun, M. A. Adam, J. Kim, M. C. Turner, B. F. Gilmore, C. T. Ong, C. R. Mantyh and J. Migaly (2016). "Robotic-Assisted Versus Laparoscopic Colectomy Results in Increased Operative Time Without Improved Perioperative Outcomes." J Gastrointest Surg 20(8): 1503-1510.
9. Halabi, W. J., C. Y. Kang, M. D. Jafari, V. Q. Nguyen, J. C. Carmichael, S. Mills, M. J. Stamos and A. Pigazzi (2013). "Robotic-assisted Colorectal Surgery in the United States: A Nationwide Analysis of Trends and Outcomes." World J Surg 37(12): 2782- 2790.
10. Juo, Y. Y., O. Hyder, A. H. Haider, M. Camp, A. Lidor and N. Ahuja (2014). "Is minimally invasive colon resection better than traditional approaches?: First comprehensive national examination with propensity score matching." JAMA Surg 149(2): 177-184.
11. Keller, D. S., A. J. Senagore, J. K. Lawrence, B. J. Champagne and C. P. Delaney (2014). "Comparative effectiveness of laparoscopic versus robot-assisted colorectal resection." Surg Endosc 28(1): 212-221.
12. Lee, Y. F., J. Albright, W. M. Akram, J. Wu, J. Ferraro and R. K. Cleary (2018). "Unplanned Robotic-Assisted Conversion-to-Open Colorectal Surgery is Associated with Adverse Outcomes." J Gastrointest Surg 22(6): 1059-1067.
13. Lim, S., J. H. Kim, S. J. Baek, S. H. Kim and S. H. Lee (2016). "Comparison of perioperative and short-term outcomes between robotic and conventional laparoscopic surgery for colonic cancer: A systematic review and meta-analysis." Annals of Surgical Treatment and Research 90(6): 328-339.
14. Lorenzon, L., F. Bini, G. Balducci, M. Ferri, P. F. Salvi and F. Marinozzi (2016). "Laparoscopic versus robotic-assisted colectomy and rectal resection: a systematic review and meta-analysis." Int J Colorectal Dis 31(2): 161-173.
15. Miller, P. E., H. Dao, N. Paluvoi, M. Bailey, D. Margolin, N. Shah and H. D. Vargas (2016). "Comparison of 30-Day Postoperative Outcomes after Laparoscopic vs Robotic Colectomy." J Am Coll Surg 223(2): 369-373.
16. Mirkin, K. A., A. S. Kulaylat, C. S. Hollenbeak and E. Messaris (2018). "Robotic versus laparoscopic colectomy for stage I-III colon cancer: oncologic and long-term survival outcomes." Surg Endosc 32(6): 2894-2901.
17. Moghadamyeghaneh, Z., M. H. Hanna, J. C. Carmichael, A. Pigazzi, M. J. Stamos and S. Mills (2016). "Comparison of open, laparoscopic, and robotic approaches for total abdominal colectomy." Surg Endosc 30(7): 2792-2798.
18. Mungo, B., C. M. Papageorge, M. Stem, D. Molena and A. O. Lidor (2017). "The Impact of Operative Approach on Postoperative Complications Following Colectomy for Colon Cancer." World Journal of Surgery 41(8): 2143-2152.

19. Park, J. S., G. S. Choi, S. Y. Park, H. J. Kim and J. P. Ryuk (2012). "Randomized clinical trial of robot-assisted versus standard laparoscopic right colectomy." *British Journal of Surgery* 99(9): 1219-1226.
20. Petrucciani, N., D. Sirimarco, G. Nigri, P. Magistri, M. La Torre, P. Aurello, F. Dangelo and G. Ramacciato (2014). "Robotic right colectomy: A worthwhile procedure? Results of a meta-analysis of trials comparing robotic versus laparoscopic right colectomy." *Journal of Minimal Access Surgery* 11(1): 22-28.
21. Rondelli, F., R. Balzarotti, F. Villa, A. Guerra, N. Avenia, E. Mariani and W. Bugiantella (2015). "Is robot-assisted laparoscopic right colectomy more effective than the conventional laparoscopic procedure? A meta-analysis of short-term outcomes." *Int J Surg* 18: 75-82.
22. Schootman, M., S. Hendren, T. Loux, K. Ratnapradipa, J. M. Eberth and N. O. Davidson (2017). "Differences in Effectiveness and Use of Robotic Surgery in Patients Undergoing Minimally Invasive Colectomy." *J Gastrointest Surg* 21(8): 1296-1303.
23. Solaini, L., F. Bazzocchi, D. Cavaliere, A. Avanzolini, A. Cucchetti and G. Ercolani (2018). "Robotic versus laparoscopic right colectomy: an updated systematic review and meta-analysis." *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 32(3): 1104-1110.
24. Tam, M. S., C. Kaoutzanis, A. J. Mullard, S. E. Regenbogen, M. G. Franz, S. Hendren, G. Krapohl, J. F. Vandewarker, R. M. Lampman and R. K. Cleary (2016). "A population-based study comparing laparoscopic and robotic outcomes in colorectal surgery." *Surg Endosc* 30(2): 455-463.
25. Trastulli, S., R. Cirocchi, J. Desiderio, A. Coratti, S. Guarino, C. Renzi, A. Corsi, C. Boselli, A. Santoro, L. Minelli and A. Parisi (2015). "Robotic versus Laparoscopic Approach in Colonic Resections for Cancer and Benign Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 10(7): e0134062.
26. Tyler, J. A., J. P. Fox, M. M. Desai, W. B. Perry and S. C. Glasgow (2013). "Outcomes and costs associated with robotic colectomy in the minimally invasive era." *Dis Colon Rectum* 56(4): 458-466.
27. Villamere, J., A. Gebhart, S. Vu and N. T. Nguyen (2015). "Utilization and outcome of laparoscopic versus robotic general and bariatric surgical procedures at Academic Medical Centers." *Surg Endosc* 29(7): 1729-1736.
28. Xu, H., J. Li, Y. Sun, Z. Li, Y. Zhen, B. Wang and Z. Xu (2014). "Robotic versus laparoscopic right colectomy: a meta-analysis." *World J Surg Oncol* 12(1): 274.
29. Yang, Y., F. Wang, P. Zhang, C. Shi, Y. Zou, H. Qin and Y. Ma (2012). "Robot - assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis." *Ann Surg Oncol* 19(12): 3727-3736.
30. Yeo, H. L., A. J. Isaacs, J. S. Abelson, J. W. Milsom and A. Sedrakyan (2016). "Comparison of Open, Laparoscopic, and Robotic Colectomies Using a Large National Database: Outcomes and Trends Related to Surgery Center Volume." *Dis Colon Rectum* 59(6): 535-542.
31. Zarak, A., A. Castillo, K. Kichler, L. de la Cruz, L. Tamariz and S. Kaza (2015). "Robotic versus laparoscopic surgery for colonic disease: a meta-analysis of postoperative variables." *Surg Endosc* 29(6): 1341-1347. Moghadamyeghaneh, Z., M. H. Hanna, J. C. Carmichael, A. Pigazzi, M. J. Stamos and S. Mills (2016). "Comparison of open, laparoscopic, and robotic approaches for total abdominal colectomy." *Surg Endosc* 30(7): 2792-2798.

LAR/TME (to May 15 2018)

1. Broholm, M., H. C. Pommergaard and I. Gogenur (2015). "Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis." *Colorectal Dis* 17(5): 375-381. [urinary dysfunction at 6 and 12 mo, sexual dysfunction at 6 mo]
2. Cui, Y., C. Li, Z. Xu, Y. Wang, Y. Sun, H. Xu, Z. Li and Y. Sun (2017). "Robot- assisted versus conventional laparoscopic operation in anus-preserving rectal cancer: a meta-analysis." *Ther Clin Risk Manag* 13: 1247-1257. [EBL, Conversions, Bowel function recovery, Complications, OR Time, Pos CRM, LOS]
3. Jayne, D., A. Pigazzi, H. Marshall, J. Croft, N. Corrigan, J. Copeland, P. Quirke, N. West, T. Rautio, N. Thomassen, H. Tilney, M. Gudgeon, P. P. Bianchi, R. Edlin, C. Hulme and J. Brown (2017). "Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer." *Jama* 318(16): 1569-1580. [Conversions, complications, OR time, urinary dysfunction at 6 mo, sexual dysfunction at 6 mo, mortality, Pos CRM, LNY, LOS]
4. Kim, M. J., S. C. Park, J. W. Park, H. J. Chang, D. Y. Kim, B. H. Nam, D. K. Sohn and J. H. Oh (2018). "Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Phase II Open Label Prospective Randomized Controlled Trial." *Ann Surg* 267(2): 243-251. [EBL, LOS, LNY, conversions, complications, OR time, sexual dysfunction at 12 mo, bowel function recovery, DRM, Pos CRM, mortality]
5. Lee, S. H., S. Lim, J. H. Kim and K. Y. Lee (2015). "Robotic versus conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: systematic review and meta-analysis." *Ann Surg Treat Res* 89(4): 190-201. [Urinary dysfunction at 6 and 12 mo, EBL, conversions, bowel function recovery, OR time, sexual dysfunction at 6 mo, LNY, LOS]
6. Li, X., T. Wang, L. Yao, L. Hu, P. Jin, T. Guo and K. Yang (2017). "The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: A meta-analysis and systematic review." *Medicine (Baltimore)* 96(29): e7585. [EBL, conversions, bowel function recovery, complications, DRM, OR time, Pos CRM, LNY, LOS]
7. Liao, G., Y. B. Li, Z. Zhao, X. Li, H. Deng and G. Li (2016). "Robotic -assisted surgery versus open surgery in the treatment of rectal cancer: the current evidence." *Sci Rep* 6: 26981. [Complications, LNY, EBL, OR Time, LOS, Mortality, DRM]
8. Lin, S., H. G. Jiang, Z. H. Chen, S. Y. Zhou, X. S. Liu and J. R. Yu (2011). "Meta- analysis of robotic and laparoscopic surgery for treatment of rectal cancer." *World J Gastroenterol* 17(47): 5214-5220. [EBL, conversions, bowel function recovery, complications, DRM, OR Time, Pos CRM, LNY, LOS]
9. Memon, S., A. G. Heriot, D. G. Murphy, M. Bressel and A. C. Lynch (2012). "Robotic versus laparoscopic proctectomy for rectal cancer: a meta-analysis." *Ann Surg Oncol* 19(7): 2095-2101. [conversions, complications, DRM, OR time, Pos CRM, LNY, LOS]
10. Midura, E. F., D. J. Hanseman, R. S. Hoehn, B. R. Davis, D. E. Abbott, S. A. Shah and I. M. Paquette (2015). "The effect of surgical approach on short -term oncologic outcomes in rectal cancer surgery." *Surgery* 158(2): 453-459. [mortality]
11. Ohtani, H., K. Maeda, S. Nomura, O. Shinto, Y. Mizuyama, H. Nakagawa, H. Nagahara, M. Shibutani, T. Fukuoka, R. Amano, K. Hirakawa and M. Ohira (2018). "Meta-analysis of Robot-assisted Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer." *In Vivo* 32(3): 611-623. [EBL, conversions, complications, OR time, mortality, patients with ED]
12. Prete, F. P., A. Pezzolla, F. Prete, M. Testini, R. Marzaioli, A. Patrì, R. M. Jimenez-Rodriguez, A. Gurrado and G. F. M. Strippoli (2018). "Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." *Ann Surg* 267(6): 1034- 1046. [EBL, conversions, bowel function recovery, complications, OR time, mortality, Pos CRM, LNY, LOS]
13. Somashekhar, S. P., K. R. Ashwin, J. Rajashekhar and S. Zaveri (2015). "Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Surgery with Traditional Laparotomy for Rectal Cancer-Indian Study." *Indian J Surg* 77(Suppl 3): 788-794. [Complications, Pos CRM, LNY, EBL, OR time, LOS, mortality, DRM]
14. Sujatha-Bhaskar, S., M. D. Jafari, J. V. Gahagan, C. S. Inaba, C. Y. Koh, S. D. Mills, J. C. Carmichael, M. J. Stamos and A. Pigazzi (2017). "Defining the Role of Minimally Invasive Proctectomy for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma." *Ann Surg* 266(4): 574-581. [conversions, mortality, Pos CRM, LNY, LNY]
15. Sun, Y., H. Xu, Z. Li, J. Han, W. Song, J. Wang and Z. Xu (2016). "Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis." *World J Surg Oncol* 14(1): 61. [conversions, bowel function recovery, complications, OR time, Pos CRM, LNY, LOS]

16. Sun, Z., J. Kim, M. A. Adam, D. P. Nussbaum, P. J. Speicher, C. R. Mantyh and J. Migaly (2016). "Minimally Invasive Versus Open Low Anterior Resection: Equivalent Survival in a National Analysis of 14,033 Patients With Rectal Cancer." *Ann Surg* 263(6): 1152-1158. [conversions, mortality, Pos CRM, LNY, LOS]
17. Trastulli, S., E. Farinella, R. Cirocchi, D. Cavaliere, N. Avenia, F. Sciannameo, N. Gullà, G. Noya and C. Boselli (2012). "Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: Systematic review and meta-analysis of short-term outcome." *Colorectal Dis* 14(4): e134-e156. [conversions, bowel function recovery, complications, DRM, OR time, mortality, Pos CRM, LNY, LOS]
18. Wang, G., Z. Wang, Z. Jiang, J. Liu, J. Zhao and J. Li (2017). "Male urinary and sexual function after robotic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for rectal cancer." *Int J Med Robot* 13(1). [Urinary and sexual dysfunction at 12 mo, bowel function recovery, complications, OR Time, mortality, LNY, patients with ED]
19. Xiong, B., L. Ma, W. Huang, Q. Zhao, Y. Cheng and J. Liu (2015). "Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis of eight studies." *J Gastrointest Surg* 19(3): 516-526. [EBL, conversions, bowel function recovery, complications, DRM, OR time, mortality, Pos CRM, LNY, LOS, patients with ED]
20. Yang, Y., F. Wang, P. Zhang, C. Shi, Y. Zou, H. Qin and Y. Ma (2012). "Robot - assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis." *Ann Surg Oncol* 19(12): 3727-3736. [EBL, conversions, bowel function recovery, complications, DRM, OR time, Pos CRM, LNY, LOS]

Gyn – Cervical Cancer (to March 5, 2019)

1. Asciutto, K. C., G. Kalapotharakos, M. Lofgren, T. Hogberg and C. Borgfeldt (2015). "Robot-assisted surgery in cervical cancer patients reduces the time to normal activities of daily living." *Acta Obstet Gynecol Scand* 94(3): 260-265.
2. Esselen, K. M., A. Vitonis, J. Einarsson, M. G. Muto and S. Cohen (2015). "Health Care Disparities in Hysterectomy for Gynecologic Cancers: Data From the 2012 National Inpatient Sample." *Obstet Gynecol* 126(5): 1029-1039.
3. Hao, X., S. Han and Y. Wang (2015). "Comparison of conventional laparoscopy and robotic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: A meta-analysis." *J Cancer Res Ther* 11 Suppl(2015): C258-C264.
4. Iavazzo, C. and I. D. Gkegkes (2017). "Cost-benefit analysis of robotic surgery in gynaecological oncology." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 45: 7-18.
5. Jin, Y. M., S. S. Liu, J. Chen, Y. N. Chen and C. C. Ren (2018). "Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer." *PLoS One* 13(3): e0193033.
6. Liu, Z., X. Li, S. Tian, T. Zhu, Y. Yao and Y. Tao (2017). "Superiority of robotic surgery for cervical cancer in comparison with traditional approaches: A systematic review and meta-analysis." *Int J Surg* 40: 145-154.
7. Luo, C., M. Liu and X. Li (2018). "Efficacy and safety outcomes of robotic radical hysterectomy in Chinese older women with cervical cancer compared with laparoscopic radical hysterectomy." *BMC Women's Health* 18(1): 61.
8. Melamed, A., D. J. Margul, L. Chen, N. L. Keating, M. G. Del Carmen, J. Yang, B. L. L. Seagle, A. Alexander, E. L. Barber, L. W. Rice, J. D. Wright, M. Kocherginsky, S. Shahabi and J. A. Rauh-Hain (2018). "Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer." *New England Journal of Medicine* 379(20): 1905-1914.
9. O'Neill, M., P. S. Moran, C. Teljeur, O. E. O'Sullivan, B. A. O'Reilly, M. Hewitt, M. Flattery and M. Ryan (2013). "Robot-assisted hysterectomy compared to open and laparoscopic approaches: systematic review and meta-analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 287(5): 907-918.
10. Park, D. A., J. E. Yun, S. W. Kim and S. H. Lee (2017). "Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Surg Oncol* 43(6): 994-1002.
11. Piedimonte, S., N. Czuzoj-Shulman, W. Gotlieb and H. A. Abenhaim (2019). "Robotic Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Population-Based Study of Adoption and Immediate Postoperative Outcomes in the United States." *J Minim Invasive Gynecol* 26(3): 551-557.
12. Ramirez, P. T., M. Frumovitz, R. Pareja, A. Lopez, M. Vieira, R. Ribeiro, A. Buda, X. Yan, Y. Shuzhong, N. Chetty, D. Isla, M. Tamura, T. Zhu, K. P. Robledo, V. Gebiski, R. Asher, V. Behan, J. L. Nicklin, R. L. Coleman and A. Obermair (2018). "Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer." *The New England journal of medicine* 379(20): 1895-1904.
13. Reza, M., S. Maeso, J. A. Blasco and E. Andradas (2010). "Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery." *Br J Surg* 97(12): 1772-1783.
14. Shazly, S. A., M. H. Murad, S. C. Dowdy, B. S. Gostout and A. O. Famuyide (2015). "Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis." *Gynecol Oncol* 138(2): 457-471.
15. Wright, J. D., T. J. Herzog, A. I. Neugut, W. M. Burke, Y. S. Lu, S. N. Lewin and D. L. Hershman (2012). "Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer." *Gynecol Oncol* 127(1): 11- 17.
16. Yu, J., Y. Wang, Y. Li, X. Li, C. Li and J. Shen (2014). "The safety and effectiveness of Da Vinci surgical system compared with open surgery and laparoscopic surgery: A rapid assessment." *Journal of Evidence-Based Medicine* 7(2): 121-134.
17. Zhang, S. S., T. Ding, Z. H. Cui, Y. Lv and R. A. Jiang (2019). "Efficacy of robotic radical hysterectomy for cervical cancer compared with that of open and laparoscopic surgery: A separate meta-analysis of high-quality studies." *Medicine* 98(4): e14171.
18. Zhou, J., B. H. Xiong, L. Ma, Y. Cheng, W. Huang and L. Zhao (2016). "Robotic vs laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer: a meta-analysis." *Int J Med Robot* 12(1): 145-154.

Gyn – Endometrial Cancer (to March 5, 2019)

1. Beck, T. L., M. A. Schiff, B. A. Goff and R. R. Urban (2018). "Robotic, Laparoscopic, or Open Hysterectomy: Surgical Outcomes by Approach in Endometrial Cancer." *J Minim Invasive Gynecol* 25(6): 986-993.
2. Borgfeldt, C., G. Kalapotharakos, K. C. Asciutto, M. Lofgren and T. Hogberg (2016). "A population-based registry study evaluating surgery in newly diagnosed uterine cancer." *Acta Obstet Gynecol Scand* 95(8): 901-911.
3. Bregar, A. J., A. Melamed, E. Diver, J. T. Clemmer, S. Uppal, J. O. Schorge, L. W. Rice, M. G. Del Carmen and J. A. Rauh-Hain (2017). "Minimally Invasive Staging Surgery in Women with Early-Stage Endometrial Cancer: Analysis of the National Cancer Data Base." *Ann Surg Oncol* 24(6): 1677-1687.
4. Chan, J. K., A. B. Gardner, K. Taylor, C. A. Thompson, K. Blansit, X. Yu and D. S. Kapp (2015). "Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates." *Gynecol Oncol* 139(2): 300-305.
5. Chen, S. H., Z. A. Li, R. Huang and H. Q. Xue (2016). "Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer staging: A meta-analysis." *Taiwan J Obstet Gynecol* 55(4): 488-494.
6. Dubeshter, B., C. Angel, E. Toy, S. Thomas and J. C. Glantz (2013). "Current role of robotic hysterectomy." *Journal of Gynecologic Surgery* 29(4): 174-178.
7. Esselen, K. M., A. Vitonis, J. Einarsson, M. G. Muto and S. Cohen (2015). "Health Care Disparities in Hysterectomy for Gynecologic Cancers: Data From the 2012 National Inpatient Sample." *Obstet Gynecol* 126(5): 1029-1039.
8. Guy, M. S., J. Sheeder, K. Behbakht, J. D. Wright and S. R. Guntupalli (2016). "Comparative outcomes in older and younger women undergoing laparotomy or robotic surgical staging for endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol* 214(3): 350 e351-350 e310.
9. Iavazzo, C. and I. D. Gkegkes (2017). "Cost-benefit analysis of robotic surgery in gynaecological oncology." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 45: 7-18.
10. Ind, T., A. Laios, M. Hacking and M. Nobbenhuis (2017). "A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis." *Int J Med Robot* 13(4).
11. Jorgensen, S. L., O. Mogensen, C. Wu, K. Lund, M. Iachina, M. Korsholm and P. T. Jensen (2019). "Nationwide Introduction of Minimally Invasive Robotic Surgery for Early-Stage Endometrial Cancer and Its Association With Severe Complications." *JAMA Surg*. In Press.
12. Jørgensen, S. L., O. Mogensen, C. S. Wu, M. Korsholm, K. Lund and P. T. Jensen (2019). "Survival after a nationwide introduction of robotic surgery in women with early-stage endometrial cancer: a population-based prospective cohort study." *European Journal of Cancer* 109: 1-11.
13. Maenpaa, M. M., K. Nieminen, E. I. Tomas, M. Laurila, T. H. Luukkaala and J. U. Maenpaa (2016). "Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* 215(5): 588 e581-588 e587.
14. O'Neill, M., P. S. Moran, C. Teljeur, O. E. O'Sullivan, B. A. O'Reilly, M. Hewitt, M. Flattery and M. Ryan (2013). "Robot-assisted hysterectomy compared to open and laparoscopic approaches: systematic review and meta-analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 287(5): 907-918.
15. Park, D. A., D. H. Lee, S. W. Kim and S. H. Lee (2016). "Comparative safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Surg Oncol* 42(9): 1303-1314.
16. Ran, L., J. Jin, Y. Xu, Y. Bu and F. Song (2014). "Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis." *PLoS One* 9(9): e108361.
17. Reza, M., S. Maeso, J. A. Blasco and E. Andradas (2010). "Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery." *Br J Surg* 97(12): 1772-1783.

18. Safdieh, J., Y. C. Lee, A. Wong, A. Lee, J. P. Weiner, D. Schwartz and D. Schreiber (2017). "A Comparison of Outcomes Between Open Hysterectomy and Robotic-Assisted Hysterectomy for Endometrial Cancer Using the National Cancer Database." *Int J Gynecol Cancer* 27(7): 1508-1516.
19. Salehi, S., E. Åvall-Lundqvist, Y. Brandberg, H. Johansson, C. Suzuki and H. Falconer (2019). "Lymphedema, serious adverse events, and imaging 1 year after comprehensive staging for endometrial cancer: results from the RASHEC trial." *Int J Gynecol Cancer* 29(1): 86-93.
20. Salehi, S., E. Åvall-Lundqvist, B. Legerstam, J. W. Carlson and H. Falconer (2017). "Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial." *European Journal of Cancer* 79: 81-89.
21. Salehi, S., Y. Brandberg, E. Åvall-Lundqvist, C. Suzuki, H. Johansson, B. Legerstam and H. Falconer (2018). "Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high-risk endometrial cancer—results from the RASHEC trial." *Acta Oncologica* 57(12): 1671-1676.
22. Silva, E. S. A., J. P. M. de Carvalho, C. Anton, R. P. Fernandes, E. C. Baracat and J. P. Carvalho (2018). "Introduction of robotic surgery for endometrial cancer into a Brazilian cancer service: a randomized trial evaluating perioperative clinical outcomes and costs." *Clinics (Sao Paulo)* 73(suppl 1): e522s.
23. Somashekhar, S. P., R. C. Jaka and S. S. Zaveri (2014). "Prospective Randomized Study Comparing Robotic-Assisted Hysterectomy and Regional Lymphadenectomy with Traditional Laparotomy for Staging of Endometrial Carcinoma -Initial Indian Experience." *Indian J Surg Oncol* 5(3): 217-223.
24. Wright, J. D., W. M. Burke, A. I. Tergas, J. Y. Hou, Y. Huang, J. C. Hu, G. C. Hillyer, C. V. Ananth, A. I. Neugut and D. L. Hershman (2016). "Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer." *J Clin Oncol* 34(10): 1087-1096.
25. Wright, J. D., W. M. Burke, E. T. Wilde, S. N. Lewin, A. S. Charles, J. H. Kim, N. Goldman, A. I. Neugut, T. J. Herzog and D. L. Hershman (2012). "Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer." *J Clin Oncol* 30(8): 783-791.
26. Wright, J. D., L. J. Havrilesky, D. E. Cohn, Y. Huang, J. Rathbun, L. W. Rice, C. L. Brown, R. D. Alvarez and E. M. Ko (2018). "Estimating potential for savings for low risk endometrial cancer using the Endometrial Cancer Alternative Payment Model (ECAP): A companion paper to the Society of Gynecologic Oncology Report on the Endometrial Cancer Alternative Payment Model." *Gynecologic Oncology* 149(2): 241-247.
27. Xie, W., D. Cao, J. Yang, K. Shen and L. Zhao (2016). "Robot-assisted surgery versus conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis." *J Cancer Res Clin Oncol* 142(10): 2173-2183.
28. Yu, X., D. Lum, T. K. Kiet, K. C. Fuh, J. Orr, Jr., R. A. Brooks, S. M. Ueda, L. M. Chen, D. S. Kapp and J. K. Chan (2013). "Utilization of and charges for robotic versus laparoscopic versus open surgery for endometrial cancer." *J Surg Oncol* 107(6): 653-658.
29. Zakhari, A., N. Czuzoj-Shulman, A. R. Spence, W. H. Gotlieb and H. A. Abenhaim (2015). "Laparoscopic and robot-assisted hysterectomy for uterine cancer: a comparison of costs and complications." *Am J Obstet Gynecol* 213(5): 665 e661- 667.
30. Zakhari, A., N. Czuzoj-Shulman, A. R. Spence, W. H. Gotlieb and H. A. Abenhaim (2016). "Hysterectomy for Uterine Cancer in the Elderly: A Comparison Between Laparoscopic and Robot-Assisted Techniques." *Int J Gynecol Cancer* 26(7):1222-1227.

Lobectomy (to Dec 3, 2018)

1. Adams, R. D., W. D. Bolton, J. E. Stephenson, G. Henry, E. T. Robbins and E. Sommers (2014). "Initial multicenter community robotic lobectomy experience: comparisons to a national database." *Ann Thorac Surg* **97**(6): 1893-1898; discussion 1899-1900.
2. Agzarian, J., C. Fahim, Y. Shargall, K. Yasufuku, T. K. Waddell and W. C. Hanna (2016). "The Use of Robotic-Assisted Thoracic Surgery for Lung Resection: A Comprehensive Systematic Review." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **28**(1): 182-192.
3. Emmert, A., C. Straube, J. Buentzel and C. Roever (2017). "Robotic versus thoracoscopic lung resection: A systematic review and meta-analysis." *Medicine (Baltimore)* **96**(35): e7633.
4. Kent, M., T. Wang, R. Whyte, T. Curran, R. Flores and S. Gangadharan (2014). "Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: review of a national database." *Ann Thorac Surg* **97**(1): 236-244.
5. Kneuert, P. J., D. M. D'Souza, S. D. Moffatt-Bruce and R. E. Merritt (2018). "Robotic lobectomy has the greatest benefit in patients with marginal pulmonary function." *J Cardiothorac Surg* **13**(1): 56.
6. Liang, H., W. Liang, L. Zhao, D. Chen, J. Zhang, Y. Zhang, S. Tang and J. He (2018). "Robotic Versus Video-assisted Lobectomy/Segmentectomy for Lung Cancer: A Meta-analysis." *Ann Surg* **268**(2): 254-259.
7. Louie, B. E., J. L. Wilson, S. Kim, R. J. Cerfolio, B. J. Park, A. S. Farivar, E. Vallieres, R. W. Aye, W. R. Burfeind, Jr. and M. I. Block (2016). "Comparison of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Robotic Approaches for Clinical Stage I and Stage II Non-Small Cell Lung Cancer Using The Society of Thoracic Surgeons Database." *Ann Thorac Surg* **102**(3): 917-924.
8. Oh, D. S., R. M. Reddy, M. L. Gorrepati, S. Mehendale and M. F. Reed (2017). "Robotic-Assisted, Video-Assisted Thoracoscopic and Open Lobectomy: Propensity-Matched Analysis of Recent Premier Data." *Ann Thorac Surg* **104**(5): 1733-1740.
9. Paul, S., J. Jalbert, A. J. Isaacs, N. K. Altorki, O. W. Isom and A. Sedrakyan (2014). "Comparative effectiveness of robotic-assisted vs thoracoscopic lobectomy." *Chest* **146**(6): 1505-1512.
10. Rajaram, R., S. Mohanty, D. J. Bentrem, E. S. Pavey, D. D. Odell, A. Bharat, K. Y. Bilimoria and M. M. DeCamp (2017). "Nationwide Assessment of Robotic Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer." *Ann Thorac Surg* **103**(4): 1092-1100.
11. Reddy, R. M., M. L. Gorrepati, D. S. Oh, S. Mehendale and M. F. Reed (2018). "Robotic-Assisted Versus Thoracoscopic Lobectomy Outcomes from High Volume Thoracic Surgeons." *Ann Thorac Surg*.
12. Swanson, S. J., D. L. Miller, R. J. McKenna, Jr., J. Howington, M. B. Marshall, A. C. Yoo, M. Moore, C. L. Gunnarsson and B. F. Meyers (2014). "Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: results from a multihospital database (Premier)." *J Thorac Cardiovasc Surg* **147**(3): 929-937.
13. Wei, S., M. Chen, N. Chen and L. Liu (2017). "Feasibility and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis." *World J Surg Oncol* **15**(1): 98.
14. Yang, C. F., Z. Sun, P. J. Speicher, S. M. Saud, B. C. Gulack, M. G. Hartwig, D. H. Harpole, Jr., M. W. Onaitis, B. C. Tong, T. A. D'Amico and M. F. Berry (2016). "Use and outcomes of minimally invasive lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in the national cancer data base." *Ann Thorac Surg* **101**(3): 1037-1042.
15. Yu, Z., Q. Xie, L. Guo, X. Chen, C. Ni, W. Luo, W. Li and L. Ma (2017). "Perioperative outcomes of robotic surgery for the treatment of lung cancer compared to a conventional video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) technique." *Oncotarget* **8**(53): 91076-91084.
16. Zhang, L. and S. Gao (2015). "Robot-assisted thoracic surgery versus open thoracic surgery for lung cancer: A system review and meta-analysis." *Int J Clin Exp Med* **8**(10): 17804-17810.

Radical Prostatectomy (to Sept 2017)

1. Anderson, J. E., D. C. Chang, J. K. Parsons and M. A. Talamini (2012). "The first national examination of outcomes and trends in robotic surgery in the United States." *J Am Coll Surg* 215(1): 107-114; discussion 114-106.
2. Asimakopoulos, A. D. P. F., C. T.; Annino, F.; Pasqualetti, P.; Calado, A. A.; Mugnier, C. (2011). "Randomized Comparison between Laparoscopic and Robot- Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy." *Journal of Sexual Medicine* 8(5): 1503-1512.
3. Basto, M., N. Sathianathan, L. Te Marvelde, S. Ryan, J. Goad, N. Lawrentschuk, J. Costello, D. A. Moon, A. G. Heriot, J. Butler and D. G. Murphy (2016). "Patterns-of-care and health economic analysis of robot-assisted radical prostatectomy in the Australian public health system." *BJU Int* 117(6): 930-939.
4. Davis, J. W., U. S. Kreaden, J. Gabbert and R. Thomas (2014). "Learning curve assessment of robot-assisted radical prostatectomy compared with open-surgery controls from the premier perspective database." *J Endourol* 28(5): 560-566.
5. De Carlo, F., F. Celestino, C. Verri, F. Masedu, E. Liberati and S. M. Di Stasi (2014). "Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: surgical, oncological, and functional outcomes: a systematic review." *Urol Int* 93(4): 373-383.
6. Ellimoottil, C., F. Roghmann, R. Blackwell, A. Kadlec, K. Greco, M. L. Quek, M. Sun, Q. D. Trinh and G. Gupta (2015). "Open versus robotic radical prostatectomy in obese men." *Curr Urol* 8(3): 156-161.
7. Fridriksson, J. O., Y. Folkvaljon, K. J. Lundström, D. Robinson, S. Carlsson and P. Stattin (2017). "Long-term adverse effects after retropubic and robot-assisted radical prostatectomy. Nationwide, population-based study." *Journal of Surgical Oncology*.
8. Gandaglia, G., J. D. Sammon, S. L. Chang, T. K. Choueiri, J. C. Hu, P. I. Karakiewicz, A. S. Kibel, S. P. Kim, R. Konijeti, F. Montorsi, P. L. Nguyen, S. Sukumar, M. Menon, M. Sun and Q. D. Trinh (2014). "Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era." *J Clin Oncol* 32(14): 1419-1426.
9. Herlemann, A., J. E. Cowan, P. R. Carroll and M. R. Cooperberg (2018). "Community-based Outcomes of Open versus Robot-assisted Radical Prostatectomy." *Eur Urol* 73(2): 215-223.
10. Huang, X., L. Wang, X. Zheng and X. Wang (2017). "Comparison of perioperative, functional, and oncologic outcomes between standard laparoscopic and robotic-assisted radical prostatectomy: a systemic review and meta-analysis." *Surg Endosc* 31(3): 1045-1060.
11. Hyams, E. S., J. K. Mullins, P. M. Pierorazio, A. W. Partin, M. E. Allaf and B. R. Matlaga (2013). "Impact of robotic technique and surgical volume on the cost of radical prostatectomy." *Journal of Endourology* 27(3): 298-303.
12. Ilic, D., S. M. Evans, C. A. Allan, J. H. Jung, D. Murphy and M. Frydenberg (2017). "Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer." *Cochrane Database Syst Rev* 9: Cd009625.
13. Kim, S. P., N. D. Shah, R. J. Karnes, C. J. Weight, N. D. Shippee, L. C. Han, S. A. Boorjian, M. C. Smaldone, I. Frank, M. T. Gettman, M. K. Tollefson and R. H. Thompson (2013). "Hospitalization costs for radical prostatectomy attributable to robotic surgery." *Eur Urol* 64(1): 11-16.
14. Laird, A., S. Fowler, D. W. Good, G. D. Stewart, V. Srinivasan, D. Cahill, S. F. Brewster, S. A. McNeill and S. British Association of Urological (2015). "Contemporary practice and technique-related outcomes for radical prostatectomy in the UK: a report of national outcomes." *BJU Int* 115(5): 753-763
15. Lee, S. H., H. J. Seo, N. R. Lee, S. K. Son, D. K. Kim and K. H. Rha (2017). "Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis." *Investigative and Clinical Urology* 58(3): 152-163.
16. Lundstrom, K. J., Y. Folkvaljon, S. Loeb, A. B. Axelson, P. Stattin and P. Nordin (2016). "Small bowel obstruction and abdominal pain after robotic versus open radical prostatectomy." *Scandinavian Journal of Urology* 50(3): 155-159.
17. Monn, M. F., K. R. Jaqua, A. C. Calaway, M. J. Mellon, M. O. Koch and R. S. Boris (2016). "Impact of Obesity on Wound Complications Following Radical Prostatectomy Is Mitigated by Robotic Technique." *J Endourol* 30(8): 890-895.
18. Moran, P. S., M. O'Neill, C. Teljeur, M. Flattery, L. A. Murphy, G. Smith and M. Ryan (2013). "Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta-analysis." *Int J Urol* 20(3): 312-321.

19. Novara, G., V. Ficarra, R. C. Rosen, W. Artibani, A. Costello, J. A. Eastham, M. Graefen, G. Guazzoni, S. F. Shariat, J. U. Stolzenburg, H. Van Poppel, F. Zattoni, F. Montorsi, A. Motttrie and T. G. Wilson (2012). "Systematic review and meta- analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy." *Eur Urol* 62(3): 431-452.
20. Pan, X. W., X. M. Cui, J. F. Teng, D. X. Zhang, Z. J. Wang, F. J. Qu, Y. Gao, X. G. Cui and D. F. Xu (2015). "Robot-Assisted Radical Prostatectomy vs. Open Retropubic Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." *Indian Journal of Surgery* 77(Suppl 3): 1326-1333.
21. Pearce, S. M., J. J. Pariser, T. Karrison, S. G. Patel and S. E. Eggener (2016). "Comparison of Perioperative and Early Oncologic Outcomes between Open and Robotic Assisted Laparoscopic Prostatectomy in a Contemporary Population Based Cohort." *J Urol* 196(1): 76-81.
22. Pilecki, M. A., B. B. McGuire, U. Jain, J. Y. Kim and R. B. Nadler (2014). "National multi-institutional comparison of 30-day postoperative complication and readmission rates between open retropubic radical prostatectomy and robot- assisted laparoscopic prostatectomy using NSQIP." *J Endourol* 28(4): 430-436.
23. Porpiglia, F., C. Fiori, R. Bertolo, M. Manfredi, F. Mele, E. Checcucci, S. De Luca, R. Passera and R. M. Scarpa (2016). "Five-year Outcomes for a Prospective Randomised Controlled Trial Comparing Laparoscopic and Robot-assisted Radical Prostatectomy." *Eur Urol Focus*.
24. Porpiglia, F., I. Morra, M. Lucci Chiarissi, M. Manfredi, F. Mele, S. Grande, F. Ragni, M. Poggio and C. Fiori (2013). "Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy." *Eur Urol* 63(4): 606-614.
25. Retel, V. P., C. Bouchardy, M. Usel, I. Neyroud-Caspar, F. Schmidlin, G. Wirth, C. Iselin, R. Miralbell and E. Rapiti (2014). "Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: A population- based study." *BMC Urology* 14(1): 86.
26. Robertson, C., A. Close, C. Fraser, T. Gurung, X. Jia, P. Sharma, L. Vale, C. Ramsay and R. Pickard (2013). "Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis." *BJU International* 112(6): 798-812.
27. Seo, H. J., N. R. Lee, S. K. Son, D. K. Kim, K. H. Rha and S. H. Lee (2016). "Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Yonsei Med J* 57(5): 1165-1177.
28. Simon, R. M., L. E. Howard, D. M. Moreira, M. K. Terris, C. J. Kane, W. J. Aronson, C. L. Amling, M. R. Cooperberg and S. J. Freedland (2017). "Predictors of operative time during radical retropubic prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy." *Int J Urol* 24(8): 618-623.
29. Srougi, V., J. Bessa, Jr., M. Baghdadi, I. Nunes-Silva, J. B. da Costa, S. Garcia- Barreras, E. Barret, F. Rozet, M. Galiano, R. Sanchez-Salas and X. Cathelineau (2017). "Surgical method influences specimen margins and biochemical recurrence during radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." *World J Urol* 35(10): 1481-1488.
30. Steffens, D., R. Thanigasalam, S. Leslie, B. Maneck, J. M. Young and M. Solomon (2017). "Robotic Surgery in Uro-Oncology: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials." *Urology*.
31. Stolzenburg, J. U., I. Kyriazis, C. Fahlenbrach, C. Gilfrich, C. Gunster, E. Jeschke, G. Popken, L. Weissbach, C. von Zastrow and H. Leicht (2016). "National trends and differences in morbidity among surgical approaches for radical prostatectomy in Germany." *World J Urol* 34(11): 1515-1520.
32. Sugihara, T., H. Yasunaga, H. Horiguchi, H. Matsui, T. Fujimura, H. Nishimatsu, Fukuhara, H. Kume, Y. Changhong, M. W. Kattan, K. Fushimi and Y. Homma (2014). "Robot-assisted versus other types of radical prostatectomy: population- based safety and cost comparison in Japan, 2012-2013." *Cancer Sci* 105(11): 1421-1426.
33. Sujenthiran, A., S. C. Charman, M. Parry, J. Nossiter, A. Aggarwal, P. Dasgupta, Payne, N. W. Clarke, P. Cathcart and J. van der Meulen (2017). "Quantifying severe urinary complications after radical prostatectomy: the development and validation of a surgical performance indicator using hospital administrative data." *BJU Int*.
34. Tang, K., K. Jiang, H. Chen, Z. Chen, H. Xu and Z. Ye (2017). "Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and an meta-analysis update." *Oncotarget* 8(19): 32237-32257.
35. Tewari, A., P. Sooriakumaran, D. A. Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A. E. Hebert and P. Wiklund (2012). "Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy." *Eur Urol* 62(1): 1-15.

36. Trinh, Q. D., J. Sammon, M. Sun, P. Ravi, K. R. Ghani, M. Bianchi, W. Jeong, S. Shariat, J. Hansen, J. Schmitges, C. Jeldres, C. G. Rogers, J. O. Peabody, F. Montorsi, M. Menon and P. I. Karakiewicz (2012). "Perioperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy compared with open radical prostatectomy: results from the nationwide inpatient sample." *Eur Urol* 61(4): 679-685.
37. Weiner, A. B., P. Murthy, K. A. Richards, S. G. Patel and S. E. Eggener (2015). "Population based analysis of incidence and predictors of open conversion during minimally invasive radical prostatectomy." *J Urol* 193(3): 826-831.
38. Wen, T., C. M. Deibert, F. S. Siringo and B. A. Spencer (2014). "Positioning- related complications of minimally invasive radical prostatectomies." *Journal of Endourology* 28(6): 660-667.
39. Yaxley, J. W., G. D. Coughlin, S. K. Chambers, S. Occhipinti, H. Samaratunga, L. Zajdlewicz, N. Duglison, R. Carter, S. Williams, D. J. Payton, J. Perry-Keene, M. Lavin and R. A. Gardiner (2016). "Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study." *Lancet* 388(10049): 1057-1066.
40. Yu, H. Y., N. D. Hevelone, S. R. Lipsitz, K. J. Kowalczyk and J. C. Hu (2012). "Use, Costs and Comparative Effectiveness of Robotic Assisted, Laparoscopic and Open Urological Surgery." *J Urol* 187(4): 1392-1398.

Partial Nephrectomy (to Oct 17, 2018)

1. Aboumarzouk, O. M., R. J. Stein, R. Eyraud, G. P. Haber, P. L. Chlosta, B. K. Somani and J. H. Kaouk (2012). "Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis." *Eur Urol* 62(6): 1023- 1033.
2. Ayangbesan, A., D. M. Golombos, R. Golan, P. O'Malley, P. Lewicki, X. Wu and D. S. Scherr (2019). "Surgical Approach Does Not Impact Margin Status After Partial Nephrectomy for Large Renal Masses." *J Endourol* 33(1): 50-60.
3. Bahler, C. D., M. F. Monn, C. K. Flack, A. R. Gramm, T. A. Gardner and C. P. Sundaram (2018). "Assessing Cost of Robotic Utilization in Partial Nephrectomy with Increasing Utilization." *J Endourol* 32(8): 710-716.
4. Cacciamani, G. E., L. G. Medina, T. Gill, A. Abreu, R. Sotelo, W. Artibani and I. S. Gill (2018). "Impact of Surgical Factors on Robotic Partial Nephrectomy Outcomes: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis." *J Urol* 200(2): 258-274.
5. Camp, C., J. O'Hara, D. Hughes and J. Adshead (2018). "Short-term Outcomes and Costs Following Partial Nephrectomy in England: A Population-based Study." *Eur Urol Focus* 4(4): 579-585.
6. Choi, J. E., J. H. You, D. K. Kim, K. H. Rha and S. H. Lee (2015). "Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis." *Eur Urol* 67(5): 891-901.
7. Froghi, S., K. Ahmed, M. S. Khan, P. Dasgupta and B. Challacombe (2013). "Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a)." *BJU International* 112(4): E322-333.
8. Ghani, K. R., S. Sukumar, J. D. Sammon, C. G. Rogers, Q. D. Trinh and M. Menon (2014). "Practice patterns and outcomes of open and minimally invasive partial nephrectomy since the introduction of robotic partial nephrectomy: results from the nationwide inpatient sample." *J Urol* 191(4): 907-912.
9. Hadjipavlou, M., F. Khan, S. Fowler, A. Joyce, F. X. Keeley and S. Sriprasad (2016). "Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumours: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit." *BJU Int* 117(1): 62-71.
10. Kates, M., M. W. Ball, H. D. Patel, M. A. Gorin, P. M. Pierorazio and M. E. Allaf (2015). "The financial impact of robotic technology for partial and radical nephrectomy." *J Endourol* 29(3): 317-322.
11. Leow, J. J., N. H. Heah, S. L. Chang, Y. L. Chong and K. S. Png (2016). "Outcomes of Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: an Updated Meta-Analysis of 4,919 Patients." *J Urol* 196(5): 1371-1377.
12. Mari, A., A. Antonelli, R. Bertolo, G. Bianchi, M. Borghesi, V. Ficarra, C. Fiori, M. Furlan, S. Giancane, N. Longo, V. Mirone, G. Morgia, F. Porpiglia, B. Rovereto, R. Schiavina, S. Serni, C. Simeone, A. Volpe, M. Carini and A. Minervini (2017). "Predictive factors of overall and major postoperative complications after partial nephrectomy: Results from a multicenter prospective study (The RECORd 1 project)." *Eur J Surg Oncol* 43(4): 823-830.
13. Pak, J. S., J. J. Lee, K. Bilal, M. Finkelstein and M. A. Palese (2017). "Utilization trends and outcomes up to 3 months of open, laparoscopic, and robotic partial nephrectomy." *J Robot Surg* 11(2): 223-229.
14. Shen, Z., L. Xie, W. Xie, H. Hu, T. Chen, C. Xing, X. Liu, H. Xu, Y. Zhang, Z. Wu, D. Tian and C. Wu (2016). "The comparison of perioperative outcomes of robot - assisted and open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis." *World J Surg Oncol* 14(1): 220.
15. Tsai, S. H., P. T. Tseng, B. A. Sherer, Y. C. Lai, P. Y. Lin, C. K. Wu and M. L. Stoller (2019). "Open versus robotic partial nephrectomy: Systematic review and meta-analysis of contemporary studies." *Int J Med Robot* 15(1): e1963.
16. Wu, Z., M. Li, B. Liu, C. Cai, H. Ye, C. Lv, Q. Yang, J. Sheng, S. Song, L. Qu, L. Xiao, Y. Sun and L. Wang (2014). "Robotic versus Open Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 9(4): e94878.
17. Xia, L., X. Wang, T. Xu and T. J. Guzzo (2017). "Systematic Review and Meta- Analysis of Comparative Studies Reporting Perioperative Outcomes of Robot- Assisted Partial Nephrectomy Versus Open Partial Nephrectomy." *J Endourol* 31(9): 893-909.
18. Zhang, X., Z. Shen, S. Zhong, Z. Zhu, X. Wang and T. Xu (2013). "Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis." *BJU Int* 112(8): 1133-1142.

19. Zhang, X., J. Yan, Y. Ren, C. Shen, X. Ying and S. Pan (2014). "Robot-assisted versus laparoscopic partial nephrectomy for localized renal tumors: a meta- analysis." *Int J Clin Exp Med* 7(12): 4770-4779.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_015

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Metoden er allerede innført i stor grad. Robotkirurgi (samme leverandør) ble drøftet av Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Det er også skrevet en masteroppgave om beslutningsprosessene for innføring av denne teknologien (Siv Høymork, 2014 Innføring av operasjonsroboter i spesialisthelsetjenesten. Kunnskapsbasert helsetjeneste - eller "toys for boys"?)

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Saksnummer 072-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) til behandling av pasienter med benign prostata hyperplasi med mini-invasiv kirurgi gjennom kateter. Videreutvikling med temperaturkontroll og lokalanestesi (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagstiller er ProstaLund AB og produktet kalles CoreTherm som er en videreutviklet TUMT (transurethral Microwave Thermotherapy) metode.
- Hensikt med metode er å redusere størrelsen på prostata ved å indusere koagulasjonsnekrose i prostatavevet som følge av varme fra mikrobølger.
- Metoden går ut på at man fører inn et «Schelin-kateter» som er et tappe- og anestesikateter. Dette gir temperaturkontroll og redusert behandlingstid. Det settes en mix av Carbocain og adrenalin. Dette gir smerteblokkering og blodsirkulasjonen i prostata stanses. Eksponeringstid med mikrobølger er 5-15 minutter avhengig av størrelse på prostatakjertel. Begrensning nedad til prostatastørrelse >20 gram og >25 mm. Ingen begrensning oppad. Behandlingen utføres poliklinisk av sykepleier og urolog. Behandlingen tar ca. 2 timer (derav urolog 30-45 min).
- CoreTherm benytter seg av ikke-ionisk stråling som energikilde ved oppvarming av prostatavev.
- Dagens behandling består av TUR-P (Transuretral Reseksjon av Prostata) hvor pasient må i narkose og kan vanligvis reise hjem neste dag.
- Antatt populasjon er ca. 5000 pasienter som ikke er tilfredsstillende behandlet med medisin.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Funnet tilsvarende metode fra Medifocus som heter Prolieve.
- TUMT-metoden ble brukt på 1990-tallet, men den gang med mindre kontroll på temperatur, og lenger varmebehandling.
- Flere retningslinjer fra urologforeninger nevner TUMT-metoden som et alternativ til transuretral reseksjon av prostata (TUR-P).
- **Fordel:** TUMT-metoden benytter lokalbedøvelse og total behandlingstid er ca 2 timer, sammenliknet med TUR-P som krever narkose og ett liggedøgn på sykehus. **Ulempe:** Flere pasienter som behandles med TUMT-metoden ser ut til å måtte reopereres sammenliknet med TUR-P.
- Metoden brukes i USA og resten av verden.
- CoreTherm er et (schelin-)kateter som føres inn i uretra, og som består av en antenne som produserer mikrobølger, og en probe som måler temperatur i prostata under behandlingen. Før behandlingen starter settes det en injeksjon i prostata (via kateteret) med lokalbedøvelse (carbocain) og adrenalin for å begrense blodsirkulasjon. Behandlingen tar sikte på å varme opp prostata til ca. 55°C for å ødelegge ca. 20 % av vevet rundt uretra.
- Prolieve® System er et ballongkateter som blåses opp i delen av uretra som ligger nær prostata. I kateteret er en antenne som sender ut mikrobølger (maksimalt 50 watt). For å overvåke temperaturen i prostata brukes en rektal temperaturmonitor. Behandlingen varmer

NYE METODER

opp prostatavevet til ca 41-46°C. Systemet slås automatisk av ved målt rektal temperatur på 42°C. Behandlingen tar ca 45 minutter og man kan dra hjem samme dag.

- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk, randomisert, kontrollert studie. ProstaLund har på sine nettsider en liste med 17 publikasjoner som omhandler CoreTherm-metoden.
- Identifisert tre kliniske studier – alle disse tre har enten status terminert, avsluttet eller status ukjent.
- Folkehelseinstituttet foreslår enten metodevurdering med forenklet metodikk som sammenlikner TUMT-behandling med TUR-P-behandling i menn med benign prostatahyperplasi som har behov for kirurgisk behandling. Dersom det er ønske om en helseøkonomisk vurdering av TUMT-behandling (f.eks. sammenliknet med TUR-P-behandling) i norsk kontekst, bør man vurdere å bestille en fullstendig metodevurdering hvor helseøkonomi inngår.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Anser klinisk behov for metoden som svært begrenset. TUR P har blitt svært skånsomt og kan også utføres i lokalanestesi. Et forskningsprosjekt om TUMT på Haukeland skal ha blitt stoppet pga. mange alvorlige komplikasjoner. Laserenukleasjon og enukleasjon med resektoskop, samt Urolift er alternative metoder. Metoden er interessant (TUMT), men praktisk erfaring er at den er har en høyere komplikasjonsfrekvens enn TUR P.

Samlet vurdering / prioritering: Kan vurderes for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Kjenner ikke til at metoden er i bruk. Det er alltid behov for mindre invasive metoder med mindre risiko for bivirkninger, men denne metoden virker ikke godt nok dokumentert. Metoden er tidligere brukt, men forlatt pga. dårlige resultater. Flere mini-invasive metoder er under utprøving:

- Prostatic urethral lift
- (i)TIND
- Aquablation
- Convective water vapour energy (WAVE) ablation
- Prostatic artery embolization (prøves også ut på Aker)

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestiller forum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

ProstaLund AB

Navn på kontaktperson:

Hans Østlund CEO

Telefonnummer:

+46 70 624 07 40

E-postadresse:

hans.ostlund@prostalund.com

Dato og sted:

14.02.2010

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

CoreTherm – mini-invasiv behandling av BPH (Benign Prostata Hyperplasi)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

CoreTherm er en videreutviklet TUMT - Transurethral Microwave Thermotherapy metode. Innføringen av «Schelin-kateter» et tappe og anestesikateter gir en glimrende temperaturkontroll og redusert behandlingstid. Gjennom Schelin-kateter setter urolog en mix av Carbocain og adrenalin. Pasienter får god smerteblokkering og blodsirkulasjonen i prostata stanses. Eksponeringstid med mikrobølger er 5-15 minutter avhengig kjertelstørrelse. Begrensning nedad til prostata størrelse > 20 gram og >25 mm. Ingen begrensning oppover i størrelse. CoreTherm-handlingen utføres poliklinisk av en sykepleier og urolog. Pasienten er ferdigbehandlet i løpet av 2 timer derav urolog 30-45 minutter.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Dagens pasientbehandling dekkes hovedsakelig av TUR-P - Transuretral Reseksjon av Prostata. Urolog fører et skop opp i urinrøret og skraper ut prostatavev ved hjelp av en kikkhullsoperasjon. Det legges inn et kateter til urinblæren som skyller vekk blødning til neste dag. Pasienten får narkose under operasjonen og kan vanligvis reise hjem dagen etter operasjonen. Denne type operasjon krever operasjonssal, anestesilege og et liggedøgn. Pasienten skrives ut dagen etter inngrepet.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☐
En sammenligning mellom flere metoder	☒	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☐

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel ☐
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Hvis metoden er CE-merket:

EC Certificate.

Full Quality Assurance System

Directive 93/42/EEC on medical Devices (MMD), Annex II excluding (4)

(Devices in Class IIa, IIb or III)

No. G1 17 06 80865 012

Product Category(ies): **Thermotherapy equipment and associated catheters for prostate treatment**

Valid from 2017-11-02

Valid until 2022-06-12

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

☐

Prosedyre

☒

Screening

☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

☐

Annet (beskriv)

☐

CoreTherm metoden er vitenskapelig utviklet de siste 20 årene og vurdert av svenske SBU (Statens beredning for medisinsk utvurdering) og siden 2011 betraktet som evidence basert metode.

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☒ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

CoreTherm behandling utføres på poliklinikker eller spesialistklinikker.

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Sykehusenes inntekts-system dekker TUMT på lik linje med TUR-P i dag.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja Nei
☐ ☒

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja Nei
☒ ☐

CoreTherm benytter seg av ISM RF (industrial, Scientific, Medical Radio Frequency), ikke ionisk stråling, som energikilde ved oppvarming av prostataevv. Maksimal avgitt energimengde er begrenset til 80 watt. CoreTherm ligger langt under referanseverdi⁽¹⁾ for energilekkasje med mindre enn 1 mW/cm². 1- Referanseverdi 10 mW/cm²

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

CoreTherm berører urologer, uroterapeuter og urologiske sykepleiere. Sexiolog kan i enkelte tilfeller bli involvert. Pårørende/partner vil alltid være involvert i behandlingen.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |

Organisatoriske konsekvenser	☒
Etiske	☒
Juridiske	☐

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

CoreTherm inngår ikke i utdannelsen av spesialister i urologi, det gjør derimot tradisjonell TUR-P. CoreTherm-behandling vil øke kapasiteten og redusere ventetiden til pasientene med BPH og gi tilbud til pasienter som ikke kan behandles med TUR-P. Sykehusene vil få reduksjon i kostnader i form av redusert behov for operasjonssal, anestesi og liggedøgn.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

TUMT metoden var i bruk på slutten av 1990 årene, men da uten kontinuerlig intraprostatisk temperaturkontroll og transuretral lokalbedøvelse inkludert adrenalin via «schelinkateter». Varme-eksponeringen var den gangen ca. en time og resultatene varierende. Dagens CoreTherm behandling har utviklet systemer for temperaturkontroll som reduserer behandlingstiden fra 5-15 minutter. Likevel møtes dagens metode med skepsis som er bygget på en behandling brukt for 20 år siden. Dagens metode er dokumentert like effektiv som TUR-P og vil komme pasienter, sykehusdrift og samfunn til gode.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

CoreTherm kan brukes på de fleste pasienter som er aktuelle for TUR-P der eneste begrensning er kjertelstørrelse under 20 g og 25mm legde. Pasienter på antitrombotisk behandling kan behandles uten seponering. Pasienter med penis-implantat eller tidligere strålebehandlet i prostata er kontraindisert for behandling.

Forventet effekt

80% symptomfri etter 3 måneder. Samme effekt etter 5 år.

Sikkerhet

Bivirkningsprofil er vurdert i studie fra 2006 TUMT/TUR-P der den faller til fordel for CoreTherm med færre alvorlige komplikasjoner. Den vanligste bivirkning et år etter behandling var impotens på 7,5%. Urgency er en vanlig bivirkning like etter behandling, men den avtar over tid til 2,5%. Forhøyet prostata specific antigen (PSA) er rapportert i 6,3% og hematuri i 6,3%.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antatt populasjon er ca. 5.000 pasienter som ikke er tilfredsstillende behandlet med medisinen. I aldersgruppen 70-80 år har ca. 50% markante symptomer.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Flere kan behandles med CoreTherme til en lavere kostpris enn TUR-P (poliklinisk behandling). Legemidler, kateter og bleiekostnader reduseres.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Sidestilling av behandlingsoalternativene bør vurderes. Spesialistutdanningsplan vurderes.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

«Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BHP: a prospective randomized multisenter study” Mattiasson L., Wagrell L., Schelin S. et al. Urology 69, 91-97, 2007.

“Feedback microwave thermotherapy versus TURP/Enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective randomized, controlled multicenter study” Schelin S, Geertsen G, Walter S, Spångberg A, Duelund Jacobsen J, Krøyer K, Hjertberg H, Vatne V, Richthoff J, Nordling J. Urology 68 (4) 795 – 799, 2006

“Transurethral microwave thermotherapy of chronic urinary retention in patients unsuitable for surgery.” Faurholt Aagaard M, Hartwig Niebuhr M, Duelund Jacobsen J, Krøyer Nielsen K. Scand J Urol 48: 290 – 294, 2014

“High-energy feedback microwave thermotherapy and intraprostatic injections of mepivacaine and adrenaline: an evaluation of calculated cell kill accuracy and responder rate.” Stenmark F, Brudin L, Stranne J, Peeker R. Scand J Urol 48: 374 - 378, 2014

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

ProstaLund AB

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

CoreTherm har CE-merking og er tilgjengelig i dag.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Sammendrag av søknaden.

Coretherm – metoden flytter behandlingen av Beningn prostatahypertofi fra operasjonsalen til poliklinikken. Behandlingens pasientforløp er ca. 2 timer opp mot konvensjonell kirurgi/TURP som i tillegg krever et overvåkningsdøgn. Sykehusets ressursbruk vil dermed reduseres. CoreTherm-metoden kan også bruke på prostatakjertler som er for store for kirurgi. CoreTherm har ingen begrensning oppad i størrelse og vil kunne gi behandling til avviste pasienter.

Coretherm-metoden er evidence basert gjennom prospektiv randomisert multisenter studie med 5 års oppfølging. Resultatene viser samme effekt som TURP, men med lavere risikoprofil. En 7 års oppfølgingsstudie på 316 pasienter med store kjertler 80-320mm er publisert 2017.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagstiller er leder av firmaet ProstaLund AB.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) ved benign prostatahyperplasi

1.1 Oppsummering

Forslag fra ProstaLund om CoreTherm: transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) av forstørret prostata. Tilsvarende metode er Prolieve® fra Medifocus. Metoden går ut på å redusere størrelsen av prostata ved å indusere koagulasjonsnekrose i prostatavevet som følge av varme fra mikrobølger. TUMT-metoden ble brukt på 1990-tallet, men den gang med mindre kontroll på temperatur, og lenger varmebehandling. Flere retningslinjer fra urologforeninger nevner TUMT-metoden som et alternativ til transuretral reseksjon av prostata (TUR-P). **Fordel:** TUMT-metoden benytter lokalbedøvelse og total behandlingstid er ca 2 timer, sammenliknet med TUR-P som krever narkose og ett liggedøgn på sykehus. **Ulempe:** Flere pasienter som behandles med TUMT-metoden ser ut til å måtte reopereres sammenliknet med TUR-P.

Populasjon: Menn med benign prostatahyperplasi som har behov for kirurgisk behandling

Komparator: 1) Transuretral reseksjon av prostata (TUR-P), 2) andre mindre invasive metoder (som f.eks. laser, og transuretral vaporisering av prostata)

Intervensjon: Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT)

Utfall: Tid til reoperasjon, «peak urinary flow rate», grad av symptomer iht International Prostate Symptom Score, uønskede hendelser,

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☒ Medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☒ CE-merking

Kommentar: CoreTherm er CE-merket, CoreTherm og Prolieve® er FDA-godkjent

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Nyrer og urinveier
2: Kirurgi

1.6 Status for bruk

- ☐ Under utvikling ☐ Brukes i Norge ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Revurdering
☐ Under innføring ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret metode

Kommentar: Metodene brukes i USA og i resten av verden

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☒ Annen metodevurdering
☒ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartlegging
☐ Forenklet metodikk
☐ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☒ Effekt ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☐ Jus
☐ Helseøkonomi ☐ Annet:
☐ Organisatorisk

Kommentar: En mulig bestilling vedrørende TUMT-metoden kan være en metodevurdering med forenklet metodikk som sammenlikner TUMT-behandling med TUR-P-behandling i menn med benign prostatahyperplasi som har behov for kirurgisk behandling. Dersom det er ønske om en helseøkonomisk vurdering av TUMT-behandling (f.eks. sammenliknet med TUR-P-behandling) i norsk kontekst, bør man vurdere å bestille en fullstendig metodevurdering hvor helseøkonomi inngår.

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) ved benign prostatahyperplasi

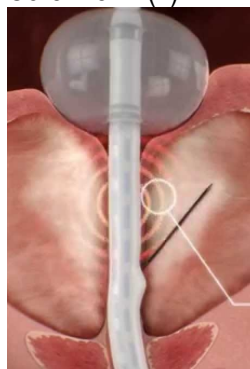
Generisk navn	Transuretral mikrobølgebehandling
Produktnavn	1) CoreTherm; 2) Prolieve® Transurethral ThermoDilatation Therapy™ (TUTD™)
Produsenter	1) ProstaLund, 2) Medifocus

2.2. Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Forslaget er innsendt fra ProstaLund, som er produsent av CoreTherm. CoreTherm er CE-merket og FDA-godkjent. I tillegg til CoreTherm har vi identifisert en tilsvarende metode: Prolieve®, produsert av Medifocus (USA), som også er FDA-godkjent (2).

CoreTherm (1)

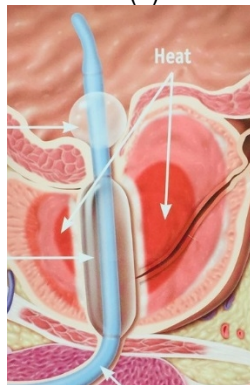


Hensikten med metoden er å redusere størrelsen på prostata. Dette gjøres ved hjelp av mikrobølger som avgir varme til prostatavevet og fører til celledød via koagulasjonsnekrose. Ifølge forslagsstiller ble transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) brukt på 1990-tallet, men da uten temperaturkontroll og transuretral lokalbedøvelse, og varmeeksponeringen varte den gang i ca 1 time.

Behandlingsprinsippene for CoreTherm og Prolieve® er mer eller mindre like, med noen små forskjeller:

CoreTherm er et (schelin-)kateter som føres inn i uretra, og som består av en antenne som produserer mikrobølger, og en probe som måler temperatur i prostata under behandlingen (1). Før behandlingen starter settes det en injeksjon i prostata (via kateteret) med lokalbedøvelse (carbocain) og adrenalin for å begrense blodsirkulasjon (1). Behandlingen tar sikte på å varme opp prostata til ca 55°C for å ødelegge ca 20 % av vevet rundt uretra (1). Ifølge forslagsstiller tar behandlingen ca 30-45 minutter, og pasienten regnes ferdigbehandlet i løpet av 2 timer, og kan dra hjem samme dag. Forslaget opplyser videre om at behandlingen har en nedre grense for prostatastørrelse på 20 g og 25 mm.

Prolieve® (2)



Prolieve® System er et ballongkateter som blåses opp i delen av uretra som ligger nær prostata (2). I kateteret er en antenne som sender ut mikrobølger (maksimalt 50 watt) (2;3). For å overvåke temperaturen i prostata brukes en rektal temperaturmonitor (2). Behandlingen varmer opp prostatavevet til ca 41-46°C (3). Systemet slås automatisk av ved målt rektal temperatur på 42°C (2). Behandlingen tar ca 45 minutter og man kan dra hjem samme dag (2). Det virker som om Prolieve® er tilgjengelig behandling for prostata med størrelse 20-80 g og 12-55 mm lengde (3).

TUMT er nevnt i flere retningslinjer for behandling av benign prostatahyperplasi, fra urologiforeninger i Europa, USA, Canada og Japan (4-7). Det fremgår i retningslinjene til *Canadian Urological Association* og *American Urological Association* at TUMT kan foreslås som en alternativ metode for utvalgte pasienter med benign prostatahyperplasi (5;6). Pasientene bør i så fall informeres om at flere kan måtte reopereres etter TUMT-metoden sammenliknet med TUR-P-metoden (5). Det virker ikke å fremkomme noen spesifikke anbefalinger om bruk av TUMT i retningslinjen fra *European Association of Urology* (4). I den japanske retningslinjen nevnes TUMT som en anbefalt metode, men hvor halvparten av tilfellene kan kreve fremtidige intervensjoner (7).

Potensiell nytte

TUMT-metodene er mindre invasive og krever mindre ressurser enn TUR-P, da pasientene drar hjem etter endt TUMT-prosedyre, mens de får ett liggedøgn på sykehuset ved TUR-P-prosedyre. Ifølge forslagsstiller vil TUMT bidra til at sykehusene får reduserte kostnader

	gjennom reduserte behov for operasjonssaler, anestesi og liggedøgn. Forslaget nevner også at TUMT i tillegg vil øke kapasiteten til behandling og redusere ventetiden på behandling, samt å gi et tilbud til pasienter som ikke kan behandles med TUR-P.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden anvender mikrobølgestråling. Denne type stråling ligger i et lavt frekvensområde og karakteriseres som ikke-ioniserende stråling (8). Varmeutvikling virker å være den største risikoen med bruk av mikrobølgestråling, hvilket også er hovedpoenget med metoden. Et sikkerhetsaspekt ved bruk av metoden vil være å begrense varmeutvikling i prostatavevet og dermed begrense den tiltenkte vevsskaden. Dette er det tatt hensyn til i begge metoder. CoreTherm-kateteret inneholder en probe som måler temperaturen i prostata under prosedyren (1), mens Prolieve® metoden overvåker temperaturen rundt behandlingsområdet ved hjelp av en rektal temperaturmonitor (2). Ifølge forslagsstiller (ProstaLund) er maksimal avgitt energimengde for CoreTherm begrenset til 80 watt og har en energilekkasje under 1 mW/cm² (referanseverdi: 10 mW/cm²). Det opplyses også om at total eksponeringstid for mikrobølger vil være ca 5-15 minutter. Maksimal avgitt energimengde for Prolieve® virker å være 50 watt (3). Det er ikke funnet informasjon om mengde energilekkasje for Prolieve®. Det virker å være noe usikkert om bedret funksjon etter TUMT-prosedyre har tilsvarende varighet som ved TUR-P-prosedyre (9;10).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Benign prostatahyperplasi (godartet, forstørret prostatakjertel) rammer hovedsakelig eldre menn, selv om det også kan oppstå allerede i 30-årene (10). Årsaken er ukjent, men man vet at mannlige (og kvinnelige) kjønnshormoner er av betydning (10). Forstørret prostata kan veie så mye som 200 g, selv om gjennomsnittsvekt er ca 40 g (normalvekt: ca 20 g) (10). Symptomene deles inn i <u>obstruktive symptomer</u>: <i>vanskelig å komme i gang med vannlating (hesitasjon), svak urinstråle, og ufullstendig blæretømming</i>, og <u>irritative symptomer</u>: <i>hyppig vannlating, nokturni, og sterk og hurtig innsettende trang til vannlating (imperios trang)</i> (11). Det finnes flere behandlingsalternativer, herunder kirurgi og medikamentell behandling (10). Ca 50 % av norske menn over 70 år har forstørret prostata, hvilket tilsvarer ca 150 000 menn (10;12). Kirurgisk behandling av benign prostatahyperplasi er påkrevd ved alvorlige symptomer (10). Det er vanskelig å anslå nøyaktig antall pasienter som er aktuelle for kirurgisk behandling, inklusiv TUMT, men ifølge forslagstiller er ca 5000 norske menn ikke tilfredsstillende behandlet med legemidler, og ca 50 % i aldergruppen 70-80 år har markante symptomer.
Dagens behandling	Ved <u>milde til moderate symptomer</u> er det ikke nødvendigvis behov for behandling. Tilstanden kan overvåkes, samtidig som pasienten får opplæring i egenbehandling/selvhjelp som å redusere drikke på visse tidspunkt på dagen, redusere alkohol, og å gjennomgå medisinaliste (9;13). Ved <u>plagsomme symptomer</u> uten indikasjon for kirurgi, kan man benytte medikamentell behandling, som hovedsakelig inkluderer adrenerge α-1 reseptorgantagonister (alfablokkere, for eksempel tamsulosin) og 5-alfareduktasehemmere (for eksempel finasterid) (10;11). Ved <u>alvorlige symptomer</u> som total urinstop, betydelig obstruksjon, mye resturin, eventuell nyresvikt, blærestein, samt gjentatte urinveisinfeksjoner er kirurgi påkrevd (10). Den vanligste kirurgiske metoden for behandling av benign prostatahyperplasi er transuretral reseksjon av prostata (TUR-P), hvor deler av prostata «høvles» bort (10). Ifølge forslagsstiller krever denne metoden innleggelse på sykehus (ett liggedøgn), med narkose under operasjonen. Dersom prostata er særlig stor kan det være nødvendig med åpen operasjon (10). Man regner med at ca 85-90 % av alle pasienter blir kvitt sine vannlatingsplager etter gjennomført TUR-P (9;10).
2.3 Referanser	

1. ProstaLund AB. How does CoreTherm work? [Nettside]. ProstaLund AB, [cited 24.03.2020]. Available from: <http://coretherm.com/physicians/how-does-coretherm-work/>
2. Medifocus Inc. What is Prolieve®?: Medifocus Inc., [cited 24.03.2020]. Nettside]. Available from: <https://prolieve.com/about-prolieve/what-is-prolieve-treatment/>
3. Celsion Corporation. Summary of safety and effectiveness data - Prolieve. USA: U.S. Food and Drug Administration, ; 2004. PMA P030006: SSED. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P030006>
4. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) [Guideline]. Nederland: European Association of Urology,; 2018. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf>
5. American Urology Association. Benign Prostatic Hyperplasia: Surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms (2018, amended 2019) [Guideline]. USA: American Urology Association, [updated 2019; cited 24.03.2020]. Available from: [https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline)
6. Nickel JC, Aaron L, Barkin J, Elterman D, Nachabé M, Zorn KC. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update [Guideline]. Canada: Canadian Urological Association; 2018. Available from: https://www.cua.org/themes/web/assets/files/canadian_urological_association_guideline_on_male_lower_urinary_tract5616_3_.pdf
7. Homma Y, Gotoh M, Kawauchi A, Kojima Y, Masumori N, Nagai A, et al. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2017;24(10):716-29.
8. Centers for Disease Control and Prevention. The Electromagnetic Spectrum: Non-Ionizing Radiation [Nettside]. USA: Centers for Disease Control and Prevention, [updated 07.12.2020; cited 24.03.2020]. Available from: https://www.cdc.gov/nceh/radiation/nonionizing_radiation.html
9. helsenorge.no. Forstørret prostata [Nettside]. Oslo: Helsenorge.no [cited 27.03.2020]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/forstorret-prostata>
10. Tveter K, Wahlqvist R. Prostatahyperplasi [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 27.11.2019; cited 26.03.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/prostatahyperplasi>
11. Norsk legemiddelhåndbok. T13.2.4 Prostatahyperplasi. 2017 3.02.2017. In: Norsk legemiddelhåndbok, [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T13.2.4/Prostatahyperplasi>
12. Statistisk Sentralbyrå. Statistikkbanken - Befolkning [Database]. Oslo: Statistisk Sentralbyrå [cited 26.03.2020]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07459/tableViewLayout1/>
13. Flannery MT, Abel E. Benign prostatic hyperplasia [Nettside]. UK: BMJ Best Practice [updated 04.09.2020; cited 26.03.2020]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/208?q=Benign%20prostatic%20hyperplasia&c=suggested>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) ved benign prostatahyperplasi

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk, randomisert, kontrollert studie. ProstaLund har på sine nettsider en liste med 17 publikasjoner som omhandler CoreTherm-metoden (alt fra *in vitro* studier til kliniske studier) (14). Den tidligste artikkelen er publisert i 1996, og de siste er publisert i 2014 (14). Tilsvarende publikasjonsliste er ikke funnet på nettsidene til Medifocus (Prolieve®).

I søk etter pågående kliniske studier identifiserte vi kun tre studier som undersøkte TUMT-metoden. Alle disse tre har status *terminert*, *avsluttet*, eller *status ukjent* (se tabell 3.2 under).

3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Menn ≥50 år, BPH, n=49	TUMT	Gr1: transuretral needle ablation (TUNA) Gr2: finasteride + alfuzosin	Ikke oppgitt	NCT00064649	Terminert: ikke nok studiedeltakere 2010
Menn ≥18 år, BPH, n=250	TUMT: Prolieve®	Ingen	Tid til rebehandling	NCT02021032	Ukjent , siste oppdatering: 2015
Voksne menn, BPH, n=120	TUMT	Gr1: Sham behandling Gr2: Ingen behandling	Ikke oppgitt	ISRCTN24866285	Avsluttet: 1995

3.3. Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det er ikke identifisert noen relevante metodevurderinger fra Norge
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Publiserte systematiske oversikter Det er kun identifisert én systematisk oversikt som undersøker effekt og sikkerhet <u>spesifikt</u> av TUMT-metoden sammenliknet med andre metoder (TUR-P, andre minimalt invasive metoder, sham-termoterapi-metoder, og medikamentell behandling) til behandling av benign prostatahyperplasi (15). Søket vårt identifiserte i tillegg tre systematiske oversikter som vi anser som <u>mindre relevante</u> (16-18). I disse inngår TUMT-metoden som en av flere behandlinger som studeres. De systematiske oversiktene undersøker følgende: a) effekt og sikkerhet av flere metoder til behandling av kronisk urinretensjon i voksne (16), b) ejakulatorisk dysfunksjon i relasjon til kirurgisk behandling av benign prostatahyperplasi (17), og c) middel-/langtids placeboeffekt av medikamentell og instrumentell (kirurgisk) behandling av benign prostatahyperplasi (18). På nettsiden til ProstaLund er det henvist til konklusjonen av en svensk metodevurdering av CoreTherm: «... Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, konkluderte at CoreTherm var signifikant forskjellig fra alle andre lav-energisystemer og var den eneste metoden som ble anbefalt for bruk i svensk helsesystem» (oversatt fra engelsk) (19). Referanse til denne metodevurderingen er ikke oppgitt. Etter å ha lett på nettsidene til «Statens beredning för medicinsk och social utvärdering» ble det funnet en (tidlig) metodevurdering fra 2002 som omhandler TUMT (20), samt en systematisk litteraturoversikt fra 2011 som omhandler diagnostikk og behandling av benign prostatahyperplasi med obstruktiv urinvei (21). Pågående systematiske oversikter

	Det er identifisert fem pågående systematiske oversikter (22-26). To av disse skal studere effekt og sikkerhet av ulike metoder (inkludert TUMT) for behandling av nedre urinveissymptomer (LUTS) ved benign prostatahyperplasi (22;23). Ettersom protokollene er publisert i henholdsvis 2016 og 2017, er det mulig at arbeidet med de systematiske oversiktene er ferdigstilt. De resterende tre protokollene (alle fra Cochrane, 2019 og 2017) virker ikke å skulle omhandle TUMT, men heller tre andre metoder for behandling av benign prostatahyperplasi; henholdsvis « <i>radiofrequency water vapour thermal therapy</i> » (24), « <i>Holmium laser enucleation</i> » (25), og « <i>prostatic arterial embolization</i> » (26).
Metodevarsel	Det er identifisert to metodevarsler fra FHI som presenterer to ulike metoder for å redusere prostatastørrelse: ID2018_052: <i>Lasersystem (GreenLight XPS)</i> ; der prostatavev fjernes ved hjelp av laser (27), og ID2019_123: <i>Embolisering av arterier i prostata (PAE)</i> ; permanent og selektiv okklusjon av arterier i prostata som resulterer i at prostata krymper (28). Det ble ikke bestilt metodevurdering for noen av de to metodevarslene. Det er ikke identifisert relevante internasjonale metodevarsler.

3.4 Referanser

- ProstaLund AB. Clinical Publications [Nettside]. Sverige: ProstaLund AB [cited 31.03.2020]. Available from: <http://coretherm.com/physicians/clinical-evidence/clinical-publications/>
- Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, MacDonald R, Langsjoen J, Tacklind J, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;(9).
- Brasure M, Fink HA, Risk M, MacDonald R, Shamliyan T, Ouellette J, et al. Chronic Urinary Retention: Comparative Effectiveness and Harms of Treatments [Comparative Effectiveness Review No. 140]. Rockville (MD), USA: Agency for Healthcare Research and Quality 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK246864/>
- Marra G, Sturch P, Oderda M, Tabatabaei S, Muir G, Gontero P. Systematic review of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia surgical treatments on men's ejaculatory function: Time for a bespoke approach? International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2016;23(1):22-35.
- Eredics K, Madersbacher S, Schauer I. A Relevant Midterm (12 Months) Placebo Effect on Lower Urinary Tract Symptoms and Maximum Flow Rate in Male Lower Urinary Tract Symptom and Benign Prostatic Hyperplasia-A Meta-analysis. Urology 2017;106:160-6.
- ProstaLund AB. Why is CoreTherm different? [Nettside]. Sverige: ProstaLund AB [cited 01.04.2020]. Available from: <http://coretherm.com/physicians/why-is-coretherm-different/>
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Mikrovågsbehandling vid prostataförstoring [Tidlig metodevurdering]. Sverige: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2002. Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/mikrovagsbehandling-vid-prostataforstoring/>
- Spångberg A, Ahlstrand C, Bergqvist D, Dahlgren H, Ekman P, Fall M, et al. Godartad prostataförstoring med avfløeshinder - En systematisk litteraturoversikt [Systematisk litteraturoversikt]. Sverige: Statens beredning för medicinsk utvärdering 2011. Available from: <https://www.sbu.se/contentassets/cc334267de3441ed987ca07bbb2884c4/godartad-prostataforstoring-med-avflodeshinder.pdf>
- Dahm P, Risk M, Jung JH, McKenzie L, Greer N, MacDonald R, et al. Treatments for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [Nettside]. York, UK: PROSPERO [cited 30.03.2020]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42017072325
- Bao Y, Qiu S, Liu L, Yang L, Wei Q. Efficacy and safety of different technology for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia management: a network meta-analysis of medium or long-term outcome RCTs [Nettside]. York, UK: PROSPERO [cited 30.03.2020]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42016053982
- Kang TW, Jung JH, Hwang EC, Borofsky M, Kim MH, Dahm P. Convective radiofrequency water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(1).
- Sathianathan NJ, Hwang EC, Brown SJ, Borofsky M, Dahm P. Holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(3).
- Jung JH, Shin TY, McCutcheon KA, Borofsky M, Narayan V, Young S, et al. Prostatic arterial embolization for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;(11).
- NyeMetoder. Laser system (GreenLight XPS) (ID2018_052) [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 30.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/laser-system-greenlight-xps>
- NyeMetoder. Embolisering av arterier i prostata (PAE) (ID2019_123) [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 30.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/embolisering-av-arterier-i-prostata-pae>

4. Versjonslogg

ID2020_017 Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) ved benign prostatahyperplasi

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
01.04.2020	Ferdigstilt metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_017

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Saksnummer: 073-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.04.2020

ID2018_125_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Utkast til rapport til diskusjon i Bestillerforum RHF – utkast rapport vedlagt.

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_125 Pembrolizumab
(Keytruda) i kombinasjon med
karboplatin og enten paklitaksel
eller nab-paklitaksel ved
førstelinjebehandling av metastatisk
plateepitel ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

31-03-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling *ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft* og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Bakgrunn

Keytruda er et legemiddel til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Denne metodevurderingen tar for seg en subpopulasjon av NSCLC, dvs. pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC og som uttrykker proteinet PD-L1 < 50%. For denne subpopulasjonen er om lag 233-251 nye pasienter aktuelle for behandling med Keytruda hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske studien KN 407 viste at pasientene som fikk Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi, hadde i gjennomsnitt lenger overlevelse (OS) enn de som kun fikk kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at effekten er dokumentert, men OS data fra april 2018 er umodne. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i modellen kan være for optimistisk.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk plateepitel NSCLC for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-15 QALYs.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er merkostnad for Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene:

Om lag 960 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

760 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

Parametere med størst innvirkning på IKER er valg av populasjon og kortere tidshorisont.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Keytruda i 1. linjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC til pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 % vil være om lag 248 millioner NOK per år i år fem (kun legemiddelutgifter, oppgitt i maks AUP inkl. mva). Den totale budsjettvirkningen vil være om lag 259 millioner NOK per år i år fem, inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader. Med LIS-AUP (inkl. mva) blir budsjettvirkningene henholdsvis om lag ■■■ og ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling *ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft* og godkjent preparatomtale. For pasienter med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$, er Keytruda allerede innført i spesialisthelsetjenesten. Denne metodevurderingen omhandler derfor kun subpopulasjonen av pasienter med PD-L1-uttrykk $< 50\%$. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Pasientgrunnlag i Norge

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig, fra 3353 tilfeller i 2018. Plateepitelkarsinom, som er gruppen under vurdering, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller. Legemiddelverket har estimert at om lag 233-251 nye pasienter er aktuelle for behandling med pembrolizumab hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at metastatisk plateepitel NSCLC for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 11-15 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (plateepitel, PD-L1 $< 50\%$), anbefaler de nasjonale retningslinjene platinum-dublett, fortrinnsvis karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, som førstelinjebehandling. Det er imidlertid ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi. Legemiddelverket har valgt karboplatin i kombinasjon med vinorelbin som komparator i metodevurderingen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra KN 407, en direkte sammenlignende, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie. Etter en median oppfølgingstid på 7,8 måneder, var overlevelsen på 15,9 og 11,3 måneder for hhv. intervensjons- og komparatorarmen. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i modellen kan være for optimistisk. For å modellere langtidseffekt, har MSD benyttet registerdata fra Kreftregisteret og det amerikanske SEER-registeret. Legemiddelverket har ikke benyttet registerdata direkte i egen hovedanalyse, men registerdata har blitt benyttet til validering av modellresultater.

Sikkerhet

For alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere, var det 69,8 % av pasientene som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og 68,2 % av pasientene som bare fikk kjemoterapi som opplevde én eller flere hendelser i KN 407. Modellen inkluderer bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere (anemi, febril nøytropeni, nøytropeni, nedsatt antall nøytrofile, pneumoni, og trombocytopeni). I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter råd fra kliniker.

Effekt og sikkerhet er dokumentert, men OS data fra april 2018 er umodne. OS data fra mai 2019 er tilgjengelig, men analysen er ikke basert på disse. Dette medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse i pasienter med PD-L1 < 50% og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til MSD, bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Kreftregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon
- Legemiddelverket bruker UK tariff for EQ-5D (ikke global tariff) til å verdsette livskvalitetsdata.
- Legemiddelverket har oppdatert sin hovedanalyse med maks AUP for alle legemidlene.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	292 488	1 126 713	834 225
Totale QALYs	1,12	1,99	0,87
Totale leveår	1,57	2,66	1,09
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			961 895
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			763 521

Merkostnad for pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene ved å bruke legemiddelets maksimal AUP uten mva er:

Om lag 960 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Om lag 760 000 NOK per vunnet leveår.

Med LIS-priser (uten mva) er merkostnad for pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene ved bruk av rabatterte pris er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

MSD sin basecase basert på **pasienter med PD-L1 < 50%** avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i Tabell 2.

Tabell 2 Resultater fra firmaets analyse basert på **pasienter med PD-L1 < 50%**. Basert på maks AUP uten mva.

	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	276 087	1 110 819	834 731
Totale QALYs	0,99	1,95	0,95
Totale leveår	1,36	2,62	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			878 664
Merkostnad per vunnet leveår			662 485

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen om lag ■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen om lag ■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser er merkostnad for Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene er IKER 961 895 NOK (maks AUP uten mva). Med LIS-priser er IKER ■ NOK (uten mva). Umodne OS data medfører høy usikkerhet rundt langtidseffekten. Legemiddelverket etterspurte en oppdatert modell basert på siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Oppdaterte data viste en mindre gunstig HR med hensyn på overlevelse, noe som kan indikere at IKER beregnet på bakgrunn av datakuttet fra april 2018 er underestimert. Legemiddelverket har brukt oppdaterte overlevelsedata til å veilede valg av

parametrisering av langtidsoverlevelse, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell og at dette er en vesentlig svakhet ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 1.LINJEBEHANDLING AV METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (PLATEEPITEL, PD-L1 < 50%)	15
1.4.1 Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi	15
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	16
1.4.3 Komparator.....	16
1.4.4 Behandling med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	17
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR	24
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 Effekt.....	25
3.4.2 Bivirkninger.....	39
3.4.3 Helsenytt.....	40
4 ØKONOMISK ANALYSE	43

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	43
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	44
4.1.2	<i>Kostnader (input data).....</i>	45
4.2	RESULTATER.....	54
4.2.1	<i>Firmaets basecaseanalyse</i>	54
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse for PD-L1 <50% populasjonen</i>	55
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser for PD-L1<50% populasjonen.....</i>	55
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	56
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	57
6	OPPSUMMERING	58
	REFERANSER.....	61
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	63
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	67
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	67
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	67
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	68
	A.1.4. <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	69
	A.1.5 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	70
	A.1.6 <i>Estimat av utgifter per pasient</i>	70
	A.1.7 <i>Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	71
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	73
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	77

LOGG

Bestilling:	ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD Norge AS
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.
ATC-nr:	L01XC18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-12-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-07-2019 (første delleveranse 28-02-2019)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-05-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-08-2019, 23-09-2019, 16-10-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-09-2019, 04-10-2019, 16-10-2019, 21-11-2019, 16-12-2019
Rapport ferdigstilt:	31-03-2020
Saksbehandlingstid:	275 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 247 dager.
Saksutredere:	Ania Urbaniak Yvonne Anne Michel Leung Ming Yu
Kliniske eksperter*:	Kjersti Hornslien, Helse Sør-Øst Odd Terje Brustugun, Helse Sør-Øst Martin Petersen, Helse Vest
*Tidligere innspill fra klinikere i forbindelse med andre metodevurderinger av Keytruda til behandling av lungekreft er lagt til grunn i denne metodevurderingen. Legemiddelverket er ansvarlig for innholdet i rapporten. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer review» funksjon ved utarbeidelsen av rapporten.	

ORDLISTE

AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
BICR	Uavhengig og blindet komité
ECOG	Eastern European Oncology Group
HR	Hasardratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykhusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert helsetilstand
PF	Progresjonsfri helsetilstand
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation in Solid Tumors
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
ToT	Tid på behandling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med PD-L1 < 50 % versus karboplatin i kombinasjon med paklitaksel eller nab-paklitaksel som ble brukt i den kliniske studien KN 407. I norsk klinisk praksis er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin mer brukt enn karboplatin i kombinasjon med paklitaksel/nab-paklitaksel (heretter kjemoterapi).

Metodevurderingen er basert på innsendt dokumentasjon og kostnad-per-QALY-modell fra MSD Norge AS (heretter MSD).

1.2 METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft er den vanligste kreftformen på verdensbasis (1) og den tredje hyppigste kreftformen i Norge (2). Samtidig er lungekreft den kreftformen med høyest mortalitet i Norge. Kreftregisterets rapportering av 5-års relativ overlevelse stratifisert etter kreftstadiefordeling (localised, regional, distant, unknown) ved diagnosetidspunktet viser en bedret overlevelse for metastatisk lungekreft de siste fem 5-årsperiodene fram til i dag (2013-17) (2). Selv om overlevelsen har økt de siste 20 årene, er den fremdeles lav (5-års overlevelse ca. 2 %).

Lungekreft er kategorisert i to hovedgrupper: småcellet- og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør om lag 78 % av alle lungekrefttilfellene (3). NSCLC klassifiseres videre etter histologi, og de mest vanlige er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom (4). Plateepitelkarsinom, som er gruppen under vurdering, utgjør om lag 21 % av alle nye lungekrefttilfeller (3).

Kreftregisteret estimerer at om 10 år vil det være om lag 3700 nye lungekrefttilfeller årlig i Norge (3), fra 3351 tilfeller i 2018 (2). Legemiddelverket har estimert at om lag 233-251 nye pasienter årlig de neste 5 årene er aktuelle for behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC (PD-L1 < 50%). Nærmere omtale finnes i Appendix 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 11-15 QALYs. Prognosetapet avhenger av gjennomsnittsalder ved behandlingsstart for pasientpopulasjonen i Norge. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at norsk klinisk praksis vil være så lavt som 65 år.

1.4 1.LINJEBEHANDLING AV METASTATISK IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (PLATEEPITEL, PD-L1 < 50%)

1.4.1 Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi

- *Indikasjon*

Pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC hos voksne.

Pembrolizumab har i tillegg flere andre godkjente indikasjoner. Disse er ikke nærmere omtalt i denne metodevurderingen. Se preparatomtalen for mer informasjon om disse.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Karboplatin induserer endringer i super-heliskskonformasjonen i DNA-kjeden og denne aktiviteten er korrelert med celledød.

Paklitaksel binder og inaktiverer cellenes mikrotubuli og hemmer mitoser.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen av pembrolizumab, som en del av kombinasjonsbehandling, er 200 mg hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasientene bør behandles med pembrolizumab inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet. I norsk klinisk praksis behandles pasienter med pembrolizumab i inntil 2 år.

- *Bivirkninger*

Generelt er frekvensen av bivirkninger for pembrolizumab kombinasjonsbehandling sett å være høyere enn for pembrolizumab som monoterapi eller kun kjemoterapi. Fra KN 407-studien var de hyppigst rapporterte grad 3-4 bivirkninger nøyтроpeni, anemi, trombocytopeni og diaré.

Det henvises til preparatomtalen for en mer detaljert omtale av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (5).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

For pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen (metastatisk plateepitel NSCLC, PD-L1 < 50%), anbefaler de nasjonale retningslinjene platinum-dublett, fortrinnsvis karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, som førstelinjebehandling (1). Det er imidlertid ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. En systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi (6). Etter progresjon på førstelinjebehandling, vil PD-L1 positive pasienter få immunterapi (per i dag atezolizumab) i andrelinje (1). Dersom pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi blir innført, vil dette fortrenge dagens platinum-dublett som førstelinjebehandling. Som en følge av dette, vil immunterapi som andrelinje ikke lenger være aktuelt.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er karboplatin i kombinasjon med vinorelbin.

1.4.4 Behandling med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin

- *Indikasjon*
Kombinasjonsbehandlingen bestående av karboplatin og vinorelbin har ikke markedsføringstillatelse til behandling av NSCLC. Behandlingen er imidlertid beskrevet og anbefalt av de nasjonale retningslinjene for lungekreft, og har vært brukt i norsk klinisk praksis i lang tid.
- *Virkningsmekanisme*
Karboplatin induserer endringer i super-helikskonformasjonen i DNA-kjeden og denne aktiviteten er korrelert med celledød.
Vinorelbin hemmer celledeling og forårsaker celledød gjennom hemming av tubulinpolymeriseringen i det mikrotubulære apparat.
- *Dosering*
Dag 1: karboplatin AUC = 5, beregnet etter Calverts formel. Intravenøs vinorelbin 25 mg/m².
Dag 8: intravenøs vinorelbin 25 mg/m², evt. peroral vinorelbin 60 mg/m². Behandlingen gis som 3-4 kurer med tre ukers mellomrom.
- *Bivirkninger*
I KN 407-studien var de hyppigst rapporterte bivirkninger av grad 3-4 for kjemoterapi nøytropeni, anemi, trombocytopeni og fatigue.

Det henvises til preparatomtalene til karboplatin og vinorelbin, samt de nasjonale retningslinjene for en nærmere beskrivelse av behandlingen (1, 7-9).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

For pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk $< 50\%$, er effektdata fra den direkte sammenlignende studien KN 407 (10). Det er utført et systematisk litteratursøk, men resultater fra dette søket omhandler pasientpopulasjonen med PD-L1-uttrykk $\geq 50\%$, og er derfor ikke videre omtalt i denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
KEYNOTE 407 (KN 407) (10)	N = 559. Behandlingsnaïve pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC	Pembrolizumab + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel i opptil 2 år	Placebo + karboplatin + paklitaksel eller nab- paklitaksel i opptil 2 år	OS, PFS	ORR, DOR, sikkerhet

OS: totaloverlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse; ORR: objektiv responsrate; DOR: varighet av respons.

KN 407 er en pågående, internasjonal, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase 3 studie. Pasientene hadde metastatisk NSCLC med plateepitelkarsinom og var tidligere ubehandlet. Pasientene ble randomisert i et 1:1 forhold til enten:

- pembrolizumab + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser, eller
- placebo + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med placebo i opptil 35 sykluser.

Ved progresjon, kunne pasientene i placebo-armen krysse over til behandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser. Pasientene kunne delta i studien uavhengig av PD-L1 status, men måtte gjøre tilgjengelig en tumorprøve for å bestemme PD-L1-uttrykk. PD-L1-uttrykk $< 1\%$ og $\geq 1\%$ var en predefinert stratifiseringsfaktor i studien. En oversikt over de viktigste utfallsmålene vises i Tabell 3 over, og en mer detaljert beskrivelse og diskusjon følger i kapittel 3.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon fra MSD, var resultater fra KN 407 med datakutt 3. april 2018. Totalt ble 559 pasienter fra 125 studiesentre randomisert til intervensjon ($n = 278$) eller placebo ($n = 281$). Median oppfølgingstid var 7,8 måneder (fra 0,1 til 19,1 måneder). Median overlevelse (OS) var henholdsvis 15,9 og 11,3 måneder for intervensjons- og placebogruppen.

Oppdaterte resultater fra KN 407 er blitt tilgjengelige siden den opprinnelige innsendelsen av dokumentasjon, med nytt datakutt 9. mai 2019. Median oppfølgingstid har økt fra 7,8 til 14,3 måneder. Legemiddelverket har etterspurt og fått tilsendt oppdaterte resultater. En nærmere diskusjon av disse følger i kapittel 3.4.

Studier som pågår

Tabell 4 viser pågående studier med pembrolizumab rapportert av MSD.

Tabell 4 Pågående studier (kilde: MSD)

Studie	Studiedesign	Intervensjon	Komparator	Utfall	Forventet avsluttet
KN 024 (NCT02142738)	Randomisert, åpen fase 3 studie. 1.linje metastatisk NSCLC med PD-L1 $\geq 50\%$	Pembrolizumab	Platinumbasert kjemoterapi	OS, PFS	29. mai 2020
KN 042 (NCT02220894)	Randomisert, åpen fase 3 studie. Behandlingsnaïve pasienter med avansert/metastatisk NSCLC med PD-L1 $\geq 1\%$	Pembrolizumab	Platinumbasert kjemoterapi	OS, PFS	6. mars 2021
KN 189 (NCT02578680)	Randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie. 1.linje ikke-plateepitel metastatisk NSCLC	Pembrolizumab + platinumbasert kjemoterapi	Placebo + platinumbasert kjemoterapi	OS, PFS	5. mars 2021

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at den innsendte kliniske dokumentasjonen er hensiktsmessig og relevant for denne metodevurderingen. KN 407 var en direkte sammenlignende studie av pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel versus placebo i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel. I norsk klinisk praksis er kombinasjonen karboplatin og vinorelbin den mest brukte, men en systematisk oversikt fra 2015 viste ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike kombinasjonene av platinumbasert kjemoterapi (6). Det godtas derfor at effektdata i modellen for komparator er basert på kombinasjon karboplatin og paklitaksel/nab-paklitaksel, som en proxy for kombinasjonen karboplatin og vinorelbin. Den opprinnelige innsendte kliniske dokumentasjonen hadde en median oppfølgningstid på 7,8 måneder og pasientene hadde så vidt nådd median OS. Nyere data har nesten dobbelt så lang oppfølgningstid, 14,3 måneder.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er voksne pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 % og uten ALK/EGFR-mutasjoner. For å motta medikamentell behandling, må pasientene være i relativt god allmenntilstand, det vil si med ECOG² status 0 – 2 (1). I følge Kreftregisteret er gjennomsnittlig og median alder for pasienter med plateepitel NSCLC med spredning, 71 år. Kjønnfordelingen har historisk sett vært dominert av menn, men har de siste årene jevnet seg ut, og i dag er det nesten lik forekomst hos menn og kvinner i Norge (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på KN 407. Studiepopulasjonen hadde bekreftet stadium IV, plateepitel NSCLC, og var tidligere ubehandlet. Videre var det et krav at ECOG status måtte være mellom 0 – 1. Median alder i KN 407 var 65 år. For øvrig var det en rekke eksklusjonskriterier, blant annet symptomatiske metastaser i sentralnervesystemet, tidligere ikke-infeksiøs pneumoni behandlet med glukokortikoider, autoimmun sykdom eller behandling med systemisk immunsuppressiv behandling. Kjønnfordelingen mellom menn og kvinner var drøyt 4:1.

Pasienter ble inkludert i KN 407 uavhengig av PD-L1-uttrykk. På forespørsel fra Legemiddelverket har MSD sendt inn pasientkarakteristika for subgruppen av pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 %, gjengitt i Tabell 5 under.

Tabell 5 Pasientkarakteristika PD-L1 < 50 % (kilde: MSD)

	Pembro Combo		Control		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	198		203		401	
Gender						
Male	156	(78.8)	172	(84.7)	328	(81.8)
Female	42	(21.2)	31	(15.3)	73	(18.2)
Age (Years)						
< 65	87	(43.9)	97	(47.8)	184	(45.9)
>= 65	111	(56.1)	106	(52.2)	217	(54.1)
Mean	65.2		64.9		65.0	
SD	8.9		8.3		8.6	

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² Eastern Cooperative Oncology Group

Median	66.0	65.0	65.0
Range	29 to 87	36 to 83	29 to 87
Geographic Region			
East-Asia	41 (20.7)	40 (19.7)	81 (20.2)
Non-East Asia	157 (79.3)	163 (80.3)	320 (79.8)
ECOG			
0	53 (26.8)	65 (32.0)	118 (29.4)
1	145 (73.2)	138 (68.0)	283 (70.6)
Smoking Status			
Never Smoker	14 (7.1)	11 (5.4)	25 (6.2)
Former Smoker	125 (63.1)	142 (70.0)	267 (66.6)
Current Smoker	59 (29.8)	50 (24.6)	109 (27.2)
Histology			
Squamous	195 (98.5)	197 (97.0)	392 (97.8)
Adenosquamous	3 (1.5)	6 (3.0)	9 (2.2)
Brain Metastasis Status at Baseline			
Yes	13 (6.6)	15 (7.4)	28 (7.0)
No	185 (93.4)	188 (92.6)	373 (93.0)
Baseline Tumor Size			
Prior Thoracic Radiation			
Yes	9 (4.5)	17 (8.4)	26 (6.5)
No	189 (95.5)	186 (91.6)	375 (93.5)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy			
Yes	3 (1.5)	6 (3.0)	9 (2.2)
No	195 (98.5)	197 (97.0)	392 (97.8)
Database Cutoff Date: 03APR2018			

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Den helseøkonomiske modellen fra MSD er drevet av data fra ITT³-populasjonen fra KN 407. Modellen inneholder en mulighet for å velge subpopulasjoner basert på PD-L1-uttrykk, deriblant PD-L1 < 50 %. **Både MSD og Legemiddelverket sine analyser presentert i rapporten er basert på PD-L1 < 50 %.**

Legemiddelverkets vurdering

Subpopulasjon bestående av pasienter med PD-L1-uttrykk < 50 % fra KN 407 gjenspeiler pasienter i norsk klinisk praksis, med noen få unntak:

³ Intention to treat

- Median alder i KN 407 var 65 år versus 71 år i norsk klinisk praksis
- Pasientenes ECOG status i KN 407 var 0 – 1 versus ECOG status 0 – 2 i norsk klinisk praksis
- Pasienter ble ekskludert fra studien på bakgrunn av en rekke komorbiditeter, noe som ikke nødvendigvis gjenspeiler aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis
- Kjønnfordeling (menn/kvinner) var 4:1 i KN 407 versus nærmere 1:1 i norsk klinisk praksis

Den innsendte kliniske dokumentasjonen, som danner grunnlag for pasientdata i den helseøkonomiske modellen, er relevant for denne metodevurderingen. Baseline-karakteristika for intervensjons- og komparatorarmene framstår som relativt balanserte. Pasientpopulasjonen fra KN 407 er imidlertid yngre og har generelt en bedre allmenntilstand enn pasientene i norsk klinisk praksis. Dette kan ha betydning for den observerte behandlingseffekten fra KN 407 og overførbareheten til norsk klinisk praksis. ECOG status, alder, vekttap og tumorstørrelse er noen av faktorene som tas med i betraktningen ved planlegging av behandling i Norge (1). Det er imidlertid usikkert om og eventuelt hvordan disse faktorene vil påvirke behandlingseffekten i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt pasientpopulasjon (PD-L1 < 50 %), men bemerker at det er noen små forskjeller i pasientkarakteristika mellom studiepopulasjon og norsk populasjon, som alder og ECOG status.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er per i dag ikke innført til bruk i sykehus til denne pasientpopulasjonen (metastatisk plateepitel NSCLC, PD-L1 < 50%). Dosering og behandlingsfrekvens er i preparatomtalen angitt til 200 mg hver 3. uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pembrolizumab er innført ved flere andre lungekreftindikasjoner. Legemiddelverket har tidligere fått bekreftet fra kliniske eksperter at norske pasienter behandles i inntil 2 år ved fravær av progresjon, med mulighet for re-behandling ved senere progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Doseringen i KN 407 var pembrolizumab 200 mg hver 3. uke (tilsvarer 1 syklus). Behandlingen ble gitt med følgende frekvens: pembrolizumab + karboplatin + paklitaksel eller nab-paklitaksel i fire sykluser og deretter vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab i opptil 35 sykluser (2 år).

Pasienter som oppnådde komplett respons og avsluttet behandlingen før det hadde gått 2 år, kunne få re-behandling med pembrolizumab i inntil 1 år ved senere progresjon.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen benyttes dosering og frekvens fra KN 407. I modellen er tid på behandling (ToT) begrenset til 2 år, se kapittel 3.4.1 for en nærmere diskusjon rundt dette. MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin i intervensjonsarmen, og ikke paklitaksel som ble brukt i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det generelt er godt samsvar mellom forventet norsk klinisk praksis, innsendt klinisk dokumentasjon og helseøkonomisk modell. Imidlertid er det slik at karboplatin og vinorelbin er den mest brukte kombinasjonen i norsk klinisk praksis. Det er usikkert om norske klinikere vil følge preparatomtalen eller om de vil fortsette å bruke kombinasjonen karboplatin og vinorelbin. Som beskrevet i kapittel 1.4.2 er det tidligere vist at effekten av ulike kjemoterapi-kombinasjoner er sammenlignbare. For intervensjonen velger Legemiddelverket kombinasjonen karboplatin og paklitaksel for å sikre konsistens mellom effekt- og kostnadsdata i modellen, mens MSD bruker kostnader for karboplatin og vinorelbin i intervensjonsarmen.

Legemiddelverket godtar den innsendte intervensjonen, men endrer kostnader fra vinorelbin til paklitaksel.

3.3 KOMPARATOR**Norsk klinisk praksis**

I norsk klinisk praksis er karboplatin og vinorelbin den mest brukte kombinasjonsbehandlingen for denne pasientgruppen, men det er ingen konsensus om hvilken platinum-dublett som er best. Behandlingsvarighet er 3-4 kurer. Ved progresjon kan pasienter med PD-L1-uttrykk 1-49% få immunterapi i 2.linje (per i dag atezolizumab) (1).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Kjemoterapi i KN 407 besto av kombinasjonen karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Innsendt modell bruker effektdata fra KN 407 (karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel), men kostnadene er basert på karboplatin og vinorelbin, som er standardbehandlingen i Norge. Behandlingslengde er basert på fullstendige KM-kurver.

Legemiddelverkets vurdering

Som tidligere diskutert, godtas effektdata for kombinasjonen karboplatin og paklitaksel eller nab-paklitaksel, brukt i KN 407, som en proxy for effekt av karboplatin og vinorelbin, brukt i norsk klinisk praksis. I den helseøkonomiske modellen bruker Legemiddelverket kostnaden for karboplatin og vinorelbin, se kapittel 4.1.2.

Legemiddelverket godtar innsendt komparator.

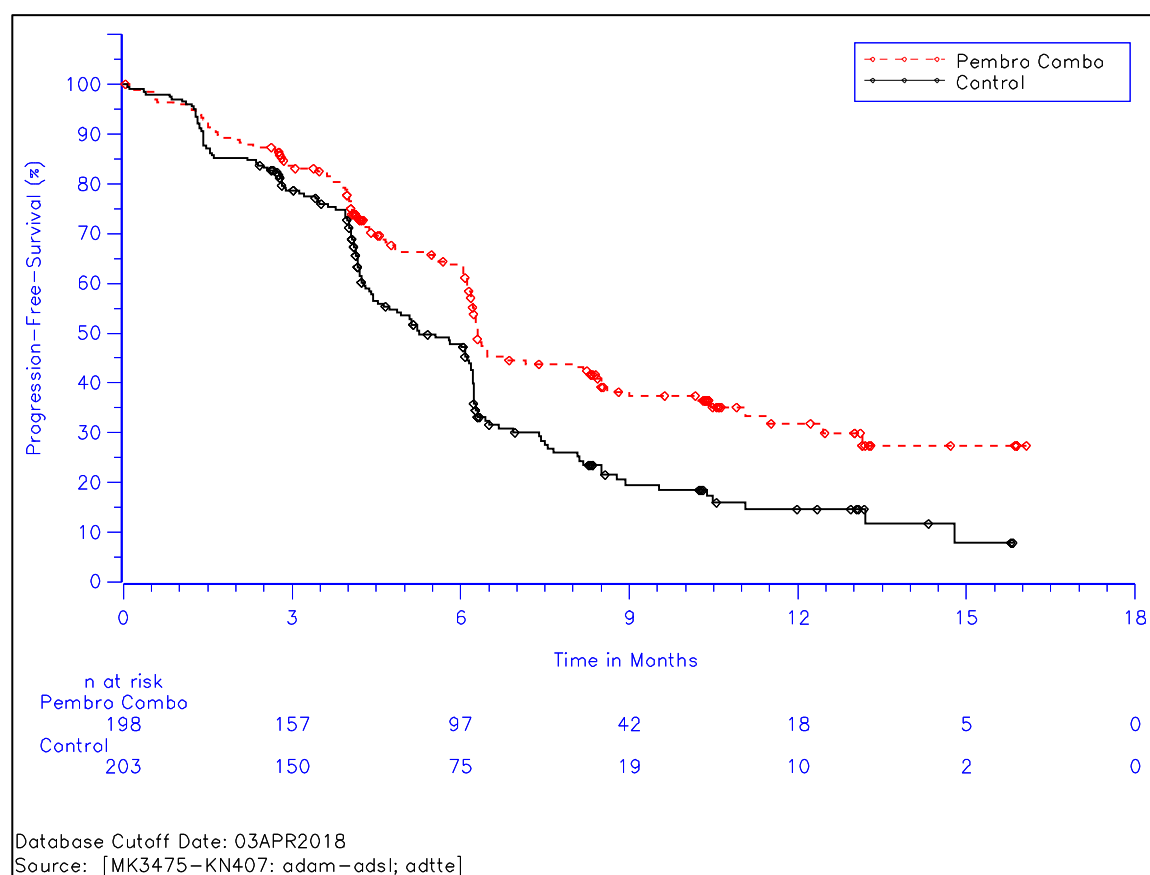
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er fra KN 407. PFS og OS var ko-primære endepunkter. Sekundære endepunkter som ble analysert var blant annet responsrater, varighet av respons og sikkerhet.

Opprinnelige innsendte resultater var fra interimanalyse 2 (datakutt 3. april 2018). Legemiddeleverket fikk senere tilsendt oppdaterte resultater etter en skriftlig forespørsel (datakutt 9. mai 2019). Figur 1 – 4 viser Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS og OS fra både datakutt 3. april 2018 og 9. mai 2019. I tillegg har MSD den 16. desember 2019, uoppfordret, sendt inn et notat der de argumenterer for at eksponentiell parametrisering av OS ikke er egnet i denne metodevurderingen.



Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

* From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

† Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).

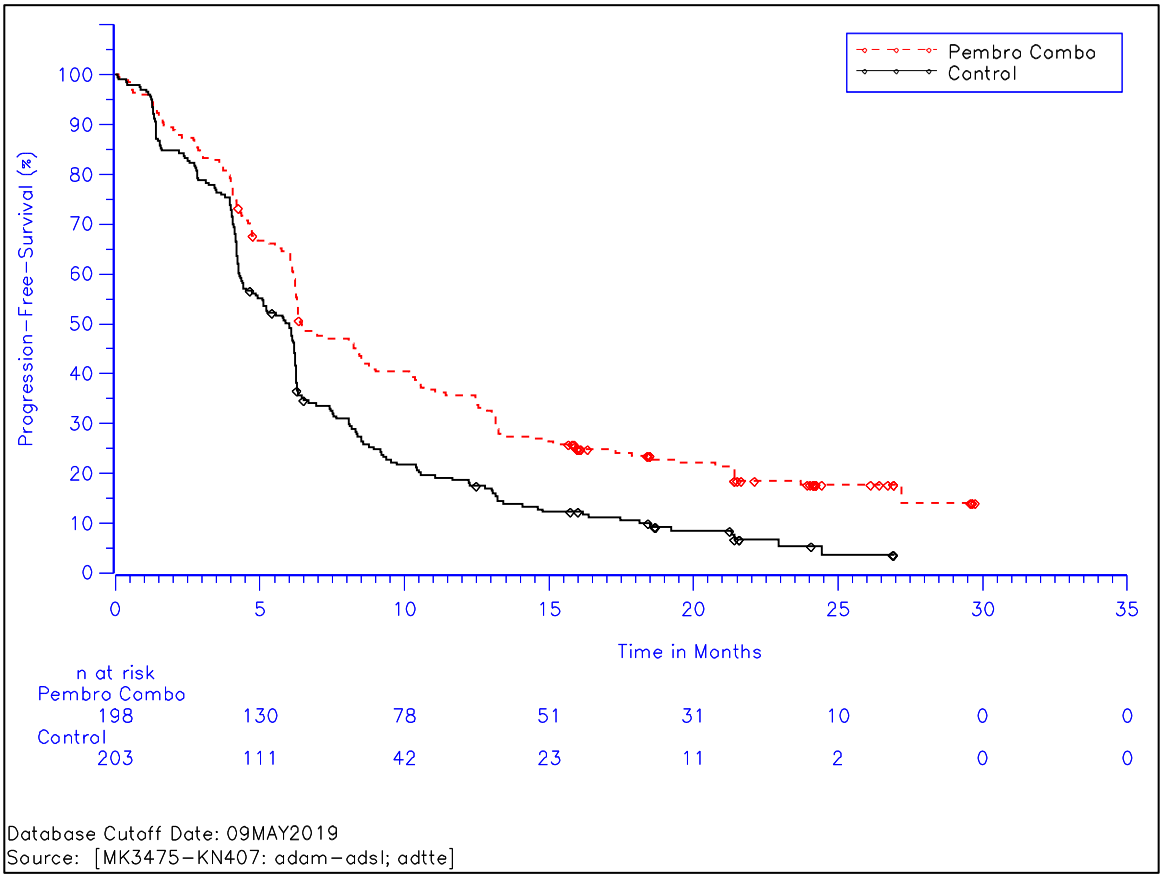
** One-sided p-value based on stratified log-rank test.

Database Cutoff Date: 03APR2018

Figur 1 KM-kurve over PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

Tabell 6 PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

Treatment	N	Number of Events (%)	Median PFS [†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI)	vs. Control	
					Hazard Ratio [†] (95% CI) [‡]	p-Value ^{††}
Pembro Combo	198	109 (55.1)	6.3 (6.2, 8.2)	63.7 (56.2, 70.3)	0.62 (0.48, 0.80)	0.0001
Control	203	140 (69.0)	5.3 (4.4, 6.2)	47.9 (40.3, 55.0)	---	---



Figur 2 KM-kurve over PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD.

Tabell 7 PFS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9. mai 2019. Kilde: MSD (se Figur 2)

Treatment	N	Number of Events (%)	Median PFS [†] (Months) (95% CI)	vs. Control	
				Hazard Ratio [†] (95% CI) [†]	p-Value ^{††}
Pembro Combo	198	158 (79.8)	6.4 (6.2, 8.5)	0.59 (0.47, 0.73)	<0.0001
Control	203	185 (91.1)	6.0 (4.5, 6.2)	---	---

Progression-free survival is defined as time from randomization to disease progression, or death, whichever occurs first.

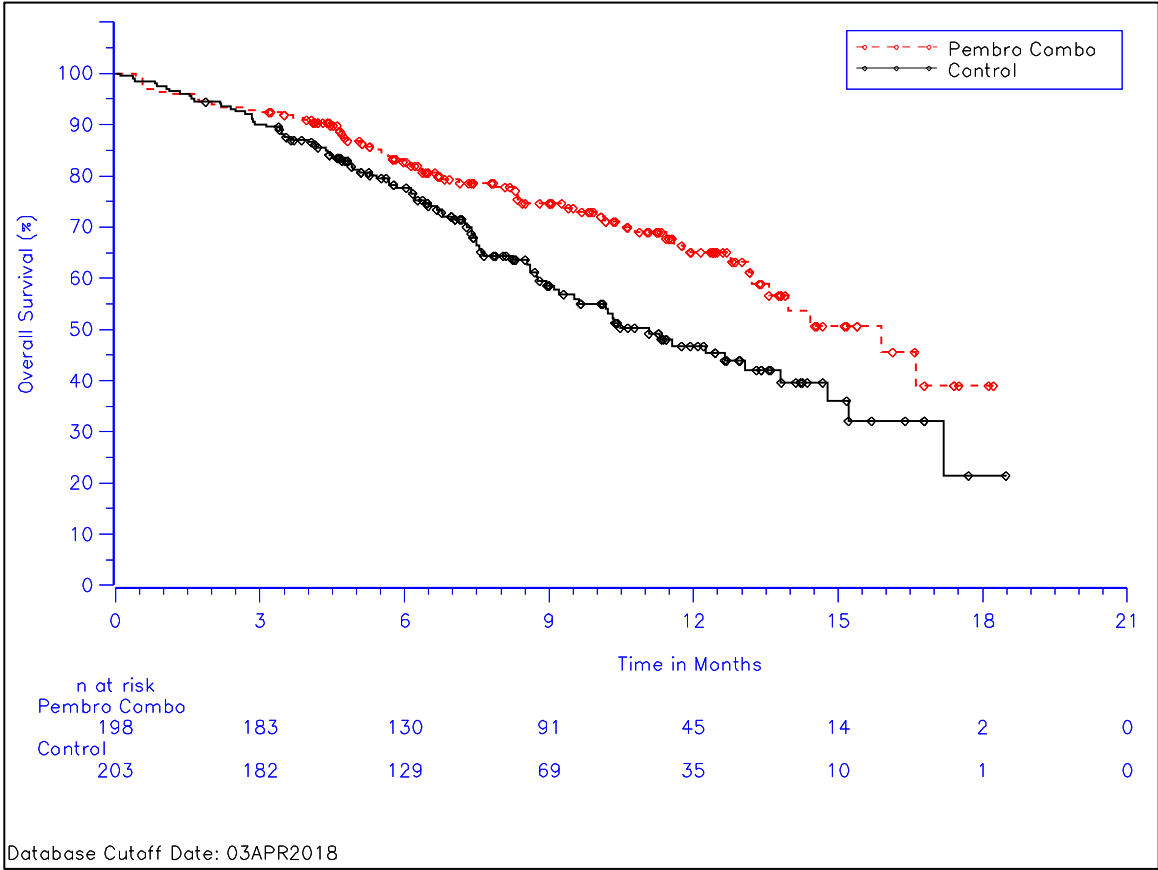
[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[†] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).

^{††} One-sided p-value based on stratified log-rank test.

Database Cut-off Date: 09MAY2019

Source: [MK3475-KN407: adam-ads]; adtte]

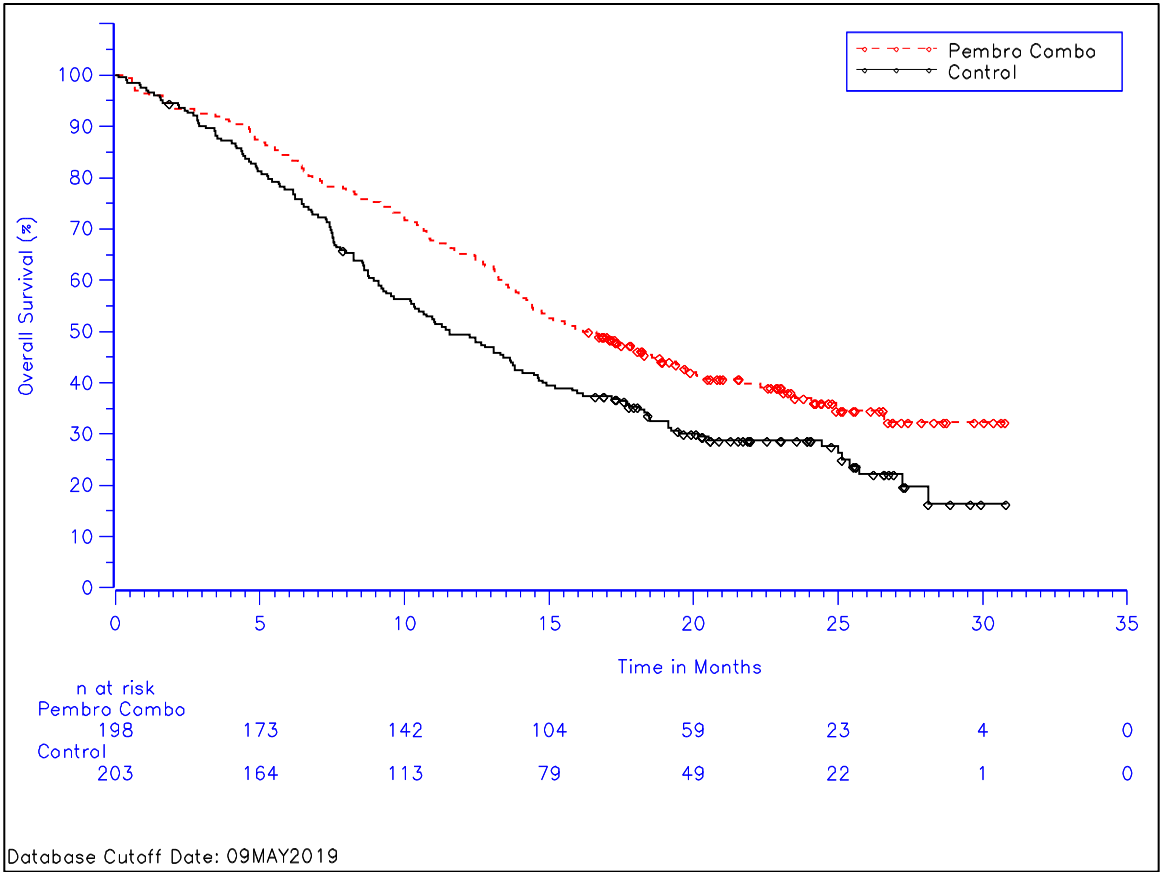


Figur 3 KM-kurve over OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD.

Tabell 8 OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 3. april 2018. Kilde: MSD. (se Figur 3)

Treatment	N	Number of Events (%)	Median OS [†] (Months) (95% CI)	OS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI)	vs. Control	
					Hazard Ratio [‡] (95% CI) [‡]	p-Value ^{‡‡}
Pembro Combo	198	60 (30.3)	15.9 (13.2, .)	82.6 (76.3, 87.4)	0.59 (0.42, 0.82)	0.0007
Control	203	89 (43.8)	11.1 (9.1, 13.8)	77.7 (71.1, 83.0)	---	---

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).
^{‡‡} One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cutoff Date: 03APR2018



Figur 4 KM-kurve over OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD.

Tabell 9 OS hos pasienter med PD-L1 < 50%, datakutt 9.mai 2019. Kilde: MSD. (se Figur 4)

Treatment	N	Number of Events (%)	Median OS [†] (Months) (95% CI)	vs. Control	
				Hazard Ratio [‡] (95% CI) [‡]	p-Value ^{‡‡}
Pembro Combo	198	121 (61.1)	16.4 (14.0, 19.5)	0.68 (0.54, 0.88)	0.0012
Control	203	148 (72.9)	11.6 (9.5, 13.8)	---	---

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by PD-L1 status (TPS ≥ 1% vs. < 1%), taxane chemotherapy (paclitaxel vs. nab-paclitaxel) and geographic region (East Asia vs. non-East Asia).
^{‡‡} One-sided p-value based on stratified log-rank test.
Database Cut-off Date: 09MAY2019

Source: [MK3475-KN407: adam-adsl; adtte]

Innsendt helseøkonomisk modell

Input data for effekt i modellen til MSD er Time on Treatment (ToT), PFS og OS, basert på interimanalyse 2 fra KN 407 (datakutt 3. april 2018). MSD har også levert effektdata fra senere datakutt fra 9. mai 2019. Legemiddelverket etterspurte også en oppdatert helseøkonomisk modell basert på effektdata fra siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Effektdata fra siste datakutt ble derfor bare brukt til å validere PFS- og OS-ekstrapoleringene i den opprinnelig innsendte modellen. MSD har sendt inn en basecase basert på ITT-populasjonen og en scenarioanalyse basert på subgruppen med PD-L1 < 50%. Legemiddelverket har i en lignende tidligere metodevurdering (11) og i denne saken opplyst om at korrekt populasjon for denne metodevurderingen er pasienter med PD-L1 < 50%. **Videre omtale av MSD sin basecase i dette kapitlet vil derfor basere seg på analysen av pasienter med PD-L1 < 50%.**

MSD har tilpasset standard parametriske funksjoner til Kaplan-Meier (KM) data; Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma. Statistiske tester basert på Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesiansk informasjonskriterium (BIC), kombinert med visuell inspeksjon, ble brukt til å velge de best tilpassede parametriske fordelingene for basecase. Til slutt ble den kliniske sannsynligheten for de ekstrapolerte resultatene vurdert før valg av de endelige distribusjonsfunksjonene for modellen, for eksempel ble distribusjoner med usannsynlig lang overlevelse eller som førte til kryssing av overlevelseskurver avvist.

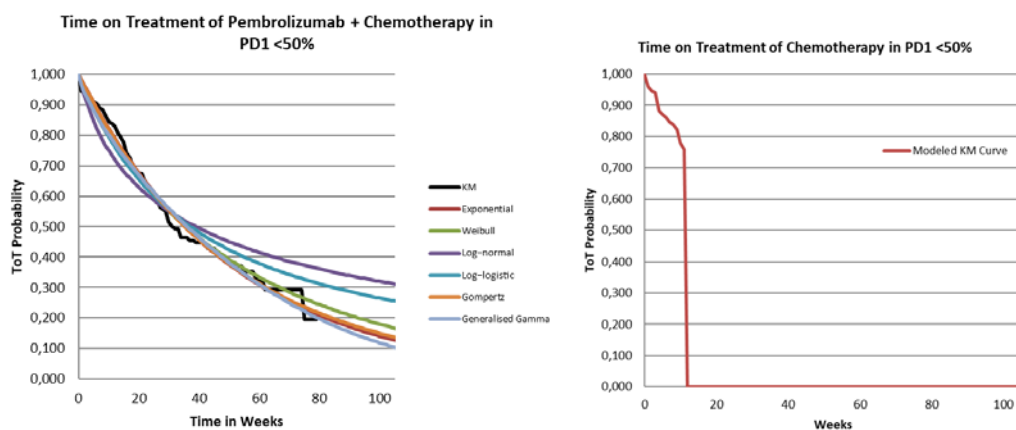
Tid på behandling (ToT, time on treatment)

I KN 407 kunne pasienter i begge studiearmene stoppe behandlingen når som helst på grunn av bivirkninger, sykdomsprogresjon, andre pågående sykdommer, brudd på protokoll, eller utprøver- eller pasientpreferanse. Ved progresjon av sykdommen, kunne pasienter likevel fortsette på pembrolizumab hvis pasienten, etter utprøvers mening, hadde nytte av behandlingen. Derfor brukte MSD faktisk ToT, ikke PFS, for å fange behandlingskostnader.

For pembrolizumab-armen ble AIC- og BIC-tilnærmingene (Tabell 10), kombinert med visuell inspeksjon (Figur 5), brukt til å velge generalisert gammadistribusjon for ekstrapolering av ToT i MSD sin basecase for PD-L1 < 50% subpopulasjon. For kjemoterapiarmen var maksimalt 12 ukers behandling spesifisert i studien og er godt innenfor den tilgjengelige studieoppfølgingstiden. Siden ytterligere ekstrapolering ikke er nødvendig, bruker MSD KM-data for ToT direkte i modellen.

Tabell 10 Matematisk tilpassing av parametriske fordelinger til ToT KM-data fra pembrolizumab-armen, PD-L1 < 50% populasjon.

Fitted Function	PD-L1 <50% population	
	AIC	BIC
Exponential	1057,5	1060,8
Weibull	1057	1063,6
LogNormal	1085,3	1091,9
LogLogistic	1065,7	1072,3
Gompertz	1059,5	1066,1
GenGamma	1055,3	1065,2

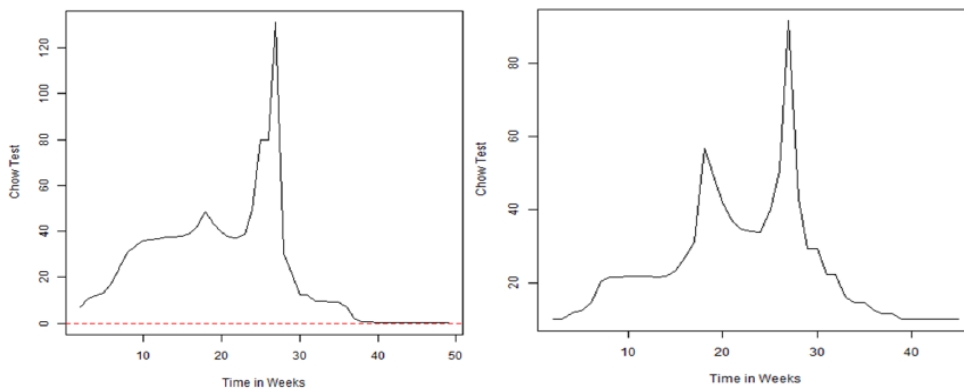


Figur 5 Visuell tilpassing av parametriske funksjoner til ToT KM-data for pembrolizumab + kjemoterapi (til venstre) og modellering av ToT for kjemoterapi basert på KM-data fra KN407 (til høyre), PD-L1 < 50% populasjon.

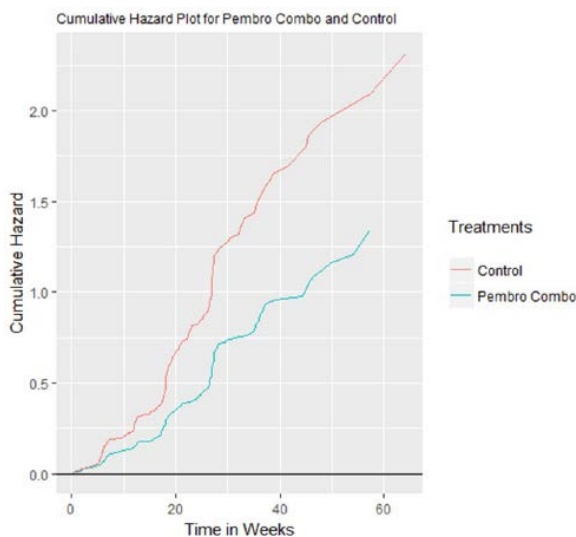
PFS

I modellen er progresjon vurdert ved blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR, *blinded independent central review*) ved bruk av Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST) v1.1-kriterier.

I KN 407 ble den første radiologiske tumorresponsvurderingen utført i uke 6. Dette resulterte i et protokoll-drevet fall i PFS mellom uke 5 og 7, noe som påvirket muligheten til å tilpasse en enkel parametrisk kurve til PFS-data. Ytterligere evaluering av dataene for hver studiearm i ITT populasjonen via Chow-tester og logkumulativ hasard plott indikerer at det er vesentlige endringer i stigningstallet i PFS-hasardfunksjonen også etter uke 6 (Figur 6, Figur 7). For å muliggjøre en tilfredsstillende kurvetilpasning, brukes KM-data fra studien fram til uke 26 i begge armer, etterfulgt av parametriske funksjoner. Tidspunktet der den parametriske halen er satt på («transition point»), er valgt basert på Chow-testresultatene, som indikerer at de tydeligste endringene i stigningstallet for hasarden skjer i nærheten av dette tidspunktet i begge armer.



Figur 6 Chow-test plot av PFS (BICR) for pembrolizumab + kjemoterapi (til venstre) og for kjemoterapi (til høyre) basert på KM-data fra KN407, ITT populasjon.

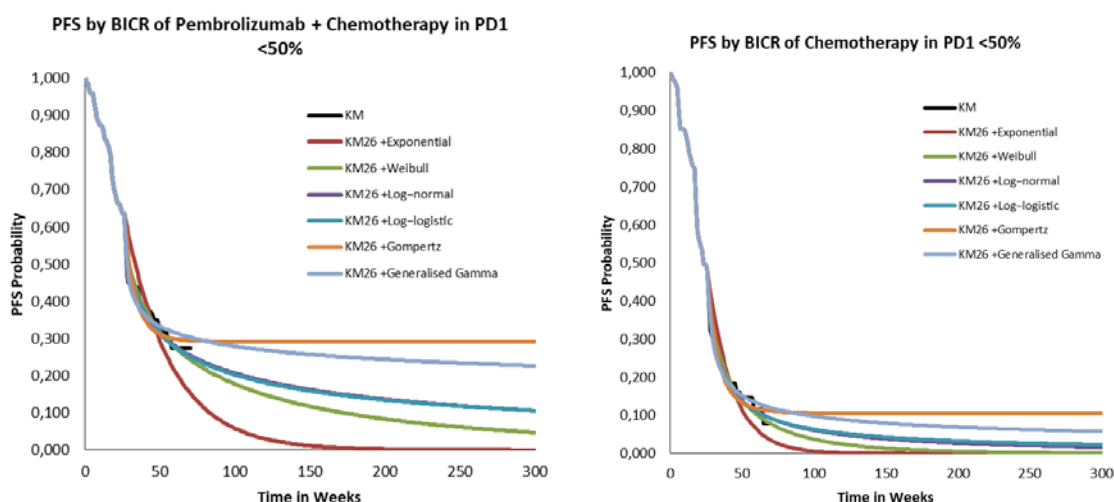


Figur 7 Logkumulativ hasard plot for PFS (BICR), ITT-populasjon

Basert på logkumulativ hasard plot i ITT-populasjonen har MSD vurdert at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene ikke er oppfylt, og behandlingsarmene ble modellert separat. I henhold til AIC- og BIC-verdier (Tabell 11) gir generalisert gamma funksjon den beste tilpasningen for PFS-ekstrapolering for begge studiearmene. Imidlertid avslører visuell inspeksjon av denne fordelingen (Figur 8) for pembrolizumab + kjemoterapiarmen en relativt tydelig utflating av PFS-kurven i løpet av den ekstrapolerte perioden (svært liten etterfølgende sykdomsutvikling), noe som ikke ser ut til å være i samsvar med de observerte KM-dataene fra studien, og som heller ikke er klinisk plausibelt. Den samme tydelige utflatingen av kurven blir også observert ved bruk av generalisert gamma distribusjon for modellering av kjemoterapiarmen. Lognormal distribusjon, som har de nest laveste AIC / BIC-verdiene i hver studiearm, gir en mer plausibel ekstrapolering av PFS over tid og er valgt som basecase distribusjon i innsendt modell fra MSD.

Tabell 11 Matematisk tilpassing av parametriske funksjoner til KM PFS (BIRC) data, avskjæringspunkt uke 26. PD-L1 <50% populasjon.

Fitted Function, pembro+chemo arm	PD-L1 <50% population		Fitted Function, chemo arm	PD-L1 <50% population	
	AIC	BIC		AIC	BIC
Exponential	383,1	385,7	Exponential	338,4	340,7
Weibull	358,5	363,6	Weibull	324,9	329,6
LogNormal	351,5	356,6	LogNormal	317,6	322,2
LogLogistic	355,7	360,8	LogLogistic	321	325,7
Gompertz	361,6	366,7	Gompertz	324,9	329,5
GenGamma	342	349,7	GenGamma	315,8	322,8



Figur 8 Visuell tilpasning av parametriske funksjoner til KM PFS (BIRC) data, avskjæringspunkt uke 26. PD-L1 <50% populasjon

OS

Ved datakutt april 2018 i KN 407 ble det observert 30,3% (60/198) dødsfall i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 43,8% (89/203) i kjemoterapiarmen. Maksimal oppfølgingstid var omtrent 19 måneder. I utgangspunktet utforsket MSD å tilpasse parametriske funksjoner fra uke 19 av KM-kurvene, og konkluderte med at eksponentiell funksjon gir best passform (Figur 9). Sammenligningen av den årlige dødelighetsrisikoen (Tabell 12) med registerdata tyder imidlertid på at den best tilpassede parametriske ekstrapoleringen med stor sannsynlighet vil overestimere dødeligheten over tid hos pasientene. MSD mener at studiepopulasjonen kan forventes å ha en lavere risiko for død i forhold til populasjonen i norsk klinisk praksis. I studien var pasienter med visse komorbiditeter eller dårlig prognose (kort tid til død) ekskludert, og studiepopulasjonen hadde også tilgang på senere linjers behandlinger (f. eks. immunterapi) som ikke nødvendigvis var tilgjengelig for alle pasienter som inngår i registrene. MSD valgte derfor å bruke:

1. overlevelse fra KN 407 det første året

2. overlevelse for årene 2-5 basert på **Kreftregisteret** med forventningsforholdet (hasardratio) mellom pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi og kjemoterapi alene og

3. langtidsoverlevelse fra det amerikanske **SEER**-register fra år 6 og utover (likt for begge armene)

Punkt 2 og 3 er basert på betingede årlige dødelighetsrater, beregnet for pasientene som overlevde til det gitte året. Figur 10 viser langvarig ekstrapolering av OS når dødelighetsrisiko fra registrene brukes.

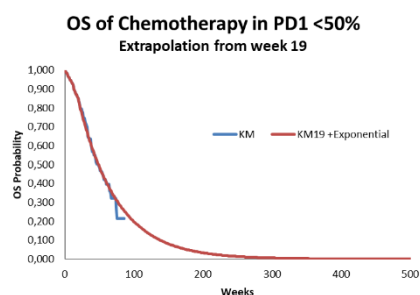
Kreftregisteret er et nært komplett populasjonsbasert register, der alle med en kreftrelatert ICD kode blir registrert. Datauttrekket omfattet 3176 pasienter med metastatisk plateepitel NSCLC fulgt fra det andre året etter diagnose (fra 1992-2014), iht. at data for det første året i modellen er hentet fra KN 407. ICD-O kodene som ble benyttet i kreftregisteruttrekket er de samme ICD-O kodene som er benyttet for inklusjon i KN 407. Gjennomsnittlig tid fra diagnose til randomisering var to måneder i KN 407. For å matche mot dette benyttes data fra Kreftregisteret to måneder etter diagnose.

SEER står for *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, og er et program initiert av the National Cancer Institute i USA. SEER har samlet data fra populasjonsbaserte registerdata i 9 stater i USA for alle nye krefttilfeller siden 1. januar 1973, inkludert overlevelse hos disse. Populasjonen i SEER utgjør 26% av populasjonen i USA. Data for perioden 1992-2014 for pasienter med metastatisk NSCLC med plateepitel histologi var inkludert. Ettersom pasientene i KN 407 var inkludert gjennomsnittlig 2 måneder etter diagnostidspunkt, har man analysert overlevelse fra 2 måneder etter diagnose for pasientene i SEER registeret. Data fra 2010 til 2014 ble benyttet for dødelighetsratene for oppfølgingsårene 2-5, og data fra år 2000 til 2014 ble benyttet for årene 6-9 og data fra 1992-2014 ble benyttet for årene 10-13. Det fantes ikke nok pasienter utover 13 år for å beregne stabile estimater for overlevelse.

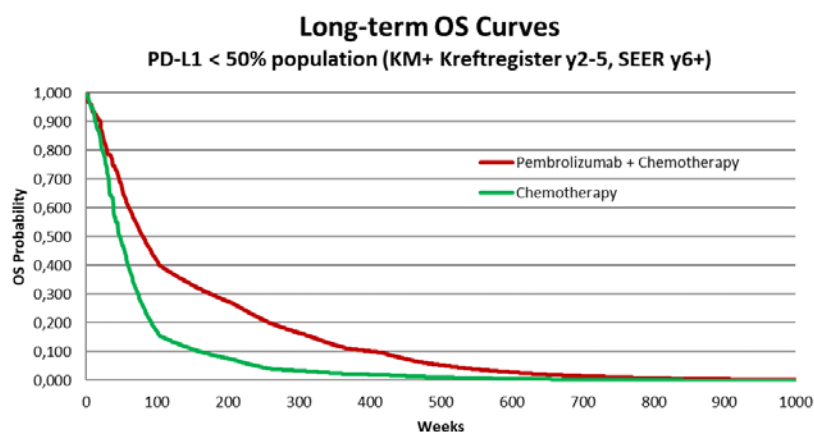
Tabell 12 Årlig dødelighetsrisiko for kjemoterapiarmen når ekstrapolert med en eksponentiell funksjon (koblet fra uke 19, ITT-populasjon) sammenlignet med Kreftregisteret- og SEER-data (til venstre).

Annual Mortality Risk			
Year	Parametric Extrapolation	Norwegian Mortality Data from the Cancer Registry	Mortality data from the SEER* database
2	58.1%	67.1%	54.3%
3	58.1%	33.3%	41.2%
4	58.1%	30.6%	22.5%
5	58.1%	44.0%	21.9%
6	58.1%	21.6%	19.7%
7	58.1%	27.6%	16.4%
8	58.1%	14.3%	16.0%
9	58.1%	33.3%	12.9%
10	58.1%	28.1%	11.9%
11	58.1%	28.1%	16.9%
12	58.1%	28.1%	8.0%
13	58.1%	28.1%	9.9%

* Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)



Figur 9 Visuell tilpasning av eksponentiell funksjon til KM-data (til høyre) (PD-L1 <50% populasjon).



Figur 10 MSD basecase for modellering av OS i PD-L1<50% populasjonen; bruk av KM-data i år 1, fulgt av dødelighetsrisiko for kjemoterapiarm fra Kreftregister i årene 2-5 (med relativ risiko på 0,58 for pembrolizumab + kjemoterapiarm) og dødelighetsrisiko fra SEER for begge armer i år 6 og utover.

Totalt 75 pasienter (75/281; 26,7%) randomisert til kontrollarmen krysset over til pembrolizumab monoterapi etter sykdomsprogresjon (bekreftet av BICR) i KN 407. Ytterligere 14 pasienter (5,0%) fra kontrollarmen fikk en sjekkpunktinhibitor utenfor studien (pembrolizumab, atezolizumab eller nivolumab). Dette resulterte i en effektiv overkrysningsrate på 31,7% (89/281) i kontrollarmen i ITT-populasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

ToT og PFS

Legemiddelverket aksepterer separat modellering av legemiddelkostnader (basert på ToT) og effekt (basert på PFS).

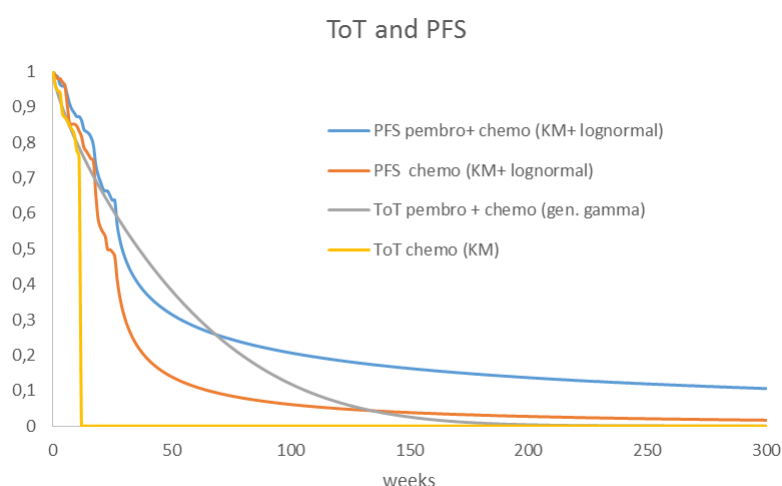
For ekstrapolering av ToT for pembrolizumab-armen støttes valget av generalisert gammadistribusjonen. Siden pasienter sluttet med kjemoterapi etter 12 uker, var det ikke nødvendig å bruke en parametrisk funksjon på KM-data.

For ekstrapolering av PFS foreslår MSD å bruke KM-data frem til uke 26, etterfulgt av en parametrisk hale (*piecewise* modell). Legemiddelverket undersøkte om en synlig endring i hasard kunne observeres fra uke 26. MSD har kun gitt Chow-testplott og logkumulativ hasard plott for ITT-populasjonen. Disse plotene viser at det er endringer i stigningstallet i PFS-hasardfunksjonen rundt uke 26. Inspeksjon av KM overlevelseshdata for PD-L1 <50% populasjonen viser også at formen endres rundt den tiden. KM-kurvene fra datakutt 9. mai 2019 bekrefter at stigningstallet for PFS er mindre fra 6 måneder. Legemiddelverket har forsøkt å tilpasse parametriske funksjoner til alle KM-data (ikke vist) og konkluderer også med at den visuelle passformen er dårlig.

Hovedbegrensningen med en *piecewise* modell er at den er koblet på en del av en KM-kurve, og at den derfor ikke bruker den fulle informasjonen fra studien. I uke 26 var det mindre enn 97 pasienter med risiko i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og mindre enn 75 pasienter med risiko i kjemoterapiarmen

(datakutt april 2018). Det var 55,1% av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 69% i kjemoterapiarmen som hadde opplevd en hendelse (progresjon eller død) på dette tidspunktet, noe som indikerer at dataene er rimelig modne. Som visualisert i Figur 1, er de sensurerte hendelsene jevnt fordelt over kurven, og oppfølgingstiden virker rimelig for å kunne fange formen på overlevelseskurvene. Totalt sett er Legemiddelverket enig i at KM-data fra 26 ukers oppfølgingstid gir mulighet for ekstrapolering av PFS.

MSD valgte lognormale funksjoner (2. beste matematiske passform) for begge armer, fordi generalisert gamma (1. beste matematiske passform) overvurderte PFS. Legemiddelverket er enig i at lognormal gir en bedre visuell passform. Validering mot lengre oppfølgingsdata (datakutt 9. mai 2019) bekrefter at valget av lognormal er rimelig. Ekstrapoleringen av ToT og PFS er presentert i Figur 11.



Figur 11 Ekstrapolering av ToT og PFS, PD-L1 <50% populasjon. Legemiddelverkets hovedanalyse.

OS

OS data i modellen basert på datakutt 3. april 2018 fra KN 407 var umodne. Ved dette tidspunktet var 69,7% av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 56,2% i kjemoterapiarmen sensurert (PD-L1 <50% populasjon), og median oppfølgingstid var bare 7,8 måneder. Legemiddelverket mener at usikkerheten i OS-ekstrapoleringen ville bli betydelig redusert hvis MSD hadde oppdatert modellen med resultatene fra seneste datakutt (9. mai 2019). Med de oppdaterte dataene var oppfølgingstiden på 14,3 måneder betydelig lengre, og sensurandelen sank også betydelig (38,9% for pembrolizumab + kjemoterapi og 27,1% for kjemoterapi, PD-L1 <50% populasjon). Et annet viktig poeng er at resultatene fra det siste datakuttet viser en mindre behandlingseffekt av pembrolizumab + kjemoterapi mot kjemoterapi (hasardratio (HR) på 0,68 (95% KI: 0,54, 0,88) sammenlignet med resultatene brukt i innsendt modell (0,58 (0,42, 0,82)). Bruken av HR for tolkning av effekt er bare veiledende ettersom antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene ikke ble oppfylt for den tidligere datakuttet.

Til tross for Legemiddelverkets forespørsel, var MSD motvillig til å oppdatere modellen på grunn av antatt tidsbruk for MSD. Legemiddelverket har brukt resultatene fra det siste datakuttet for å validere modellresultatene, men understreker at en slik tilnærming ikke er ideell, og at oppdatert modell ville være å foretrekke. Basert på endringen i HR, mener Legemiddelverket at modellen sannsynligvis overvurderer behandlingseffekten av pembrolizumab + kjemoterapi og at IKER ville være høyere hvis resultatene fra nyere data ble brukt, isolert sett. På grunn av umodne OS data blir usikkerheten til resultatene rangert som høy.

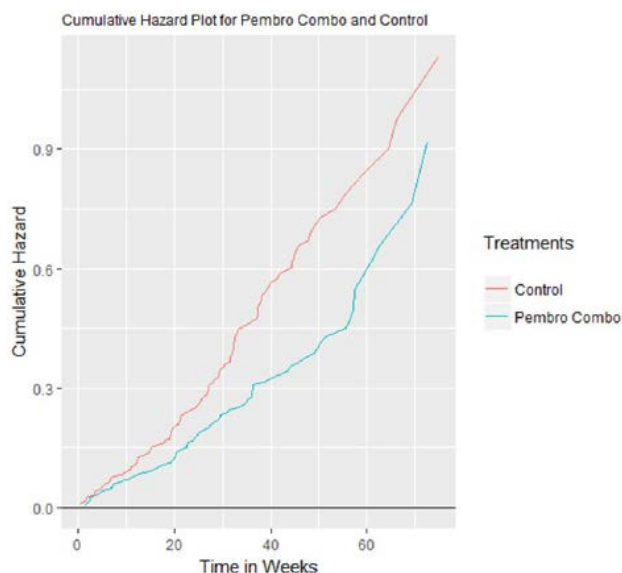
MSD har brukt registerdata som direkte input for langtidsoverlevelse i modellen. Legemiddelverket godtar normalt ikke registerdata som en direkte kilde til effektdata, og bruker heller disse dataene for å validere parameterne i modellen. I den nåværende situasjonen er dataene fra SEER og Kreftregister ikke spesifikke for den aktuelle populasjonen i denne metodevurderingen, dvs. pasienter med PD-L1 <50%. Fire nylige metaanalyser sitert av MSD, viser at prognose varierer etter PD-L1 ekspresjonsstatus (12-14). I tillegg, som påpekt av MSD, forventes overlevelsen i studien å være forskjellig fra overlevelse i registrene på grunn av inklusjonsskriterier og tilgjengeligheten av nyere behandlinger i 2. linje i studien. Det er heller ikke mulig å skille ut pasienter inkludert i registrene som har deltatt i kliniske studier, og dermed har fått en annen behandling. Videre mangler vi informasjon om fordelingen av prognostiske og effektmodifiserende faktorer i registrene for å kunne bedømme hensiktsmessigheten av å bruke registerresultatene som om pasientene ble inkludert i KN 407. Til slutt, ved tilnærmingen til MSD antas en konstant behandlingseffekt (modellert som en relativ risiko på 0,58 basert på KM-data for måned 7-12) mellom behandlingsarmene i årene 2-5 når Kreftregister-data brukes. MSD har ikke gitt en tilstrekkelig begrunnelse for antakelsen om konstant behandlingseffekt opp til 5 år. MSD viser til at det i KN 010 ble observert en vedvarende klinisk overlevelsesegevinst i minst 3 år (MSD data on file). KN 010 var en fase 2/3 studie av pembrolizumab (2 mg/kg eller 10mg/kg) eller docetaxel i tidligere behandlet PD-L1 positiv NSCLC (15). Legemiddelverket mener at en konstant behandlingseffekt er usannsynlig siden PD-L1 / PD-1-hemmere er tilgjengelige i andrelinje for pasientene i kjemoterapi-armen. Tilnærmingen til MSD vil dermed overestimere effekten av 1. linje pembrolizumab på den totale overlevelsen.

Legemiddelverket har sammenlignet MSD sine basecase resultater, basert på bruk av registerdata, med resultater fra KN 407 basert på datakutt fra mai 2019. Den modellerte overlevelsen er overvurdert for pembrolizumab + kjemoterapiarmen (36% mot 30% overlevelse observert i KN 407 i uke 130), mens overlevelsen i kjemoterapiarmen er undervurdert (12,6% mot rundt 16-20% overlevelse observert i KN 407 i uke 130). Modelltilnærmingen til MSD overvurderer altså overlevelsesegevinsten av pembrolizumab vs. kjemoterapi, og resulterer dermed i en lavere IKER, isolert sett.

Legemiddelverket har derfor undersøkt bruken av parametriske funksjoner for ekstrapolering av OS. I en sensitivitetsanalyse valgte MSD å tilpasse eksponentiell funksjon til KM-data fra uke 19 i begge armer på grunn av endring av hasard rate i kjemoterapiarmen ved dette tidspunktet. Legemiddelverket er uenig i at det er grunnlag for å koble en *piecewise* modell basert på uke 19 for pembrolizumab + kjemoterapiarmen, da logkumulativ hasard plot (kun presentert for ITT populasjonen) ikke støtter dette (Figur 12). I tillegg er KM dataene for umodne til at en parametrisk funksjon kun kan kobles på en del av kurven.

Legemiddelverket mener videre at eksponentiell funksjon med konstant hasard rate ikke er passende

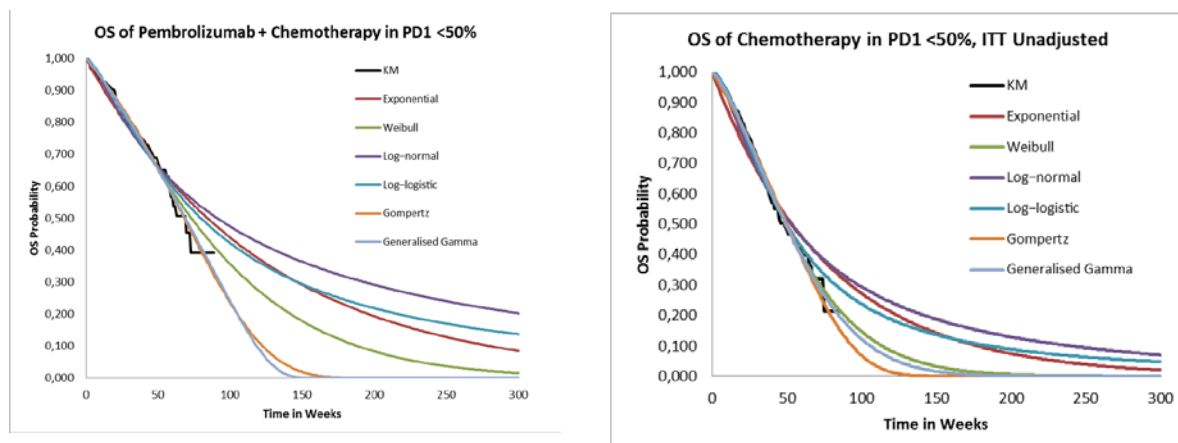
ettersom registerdata indikerer at hasarden avtar over tid (Tabell 12). Legemiddelverket har følgelig vurdert tilpasningen av fullparametriske funksjoner til KM data.



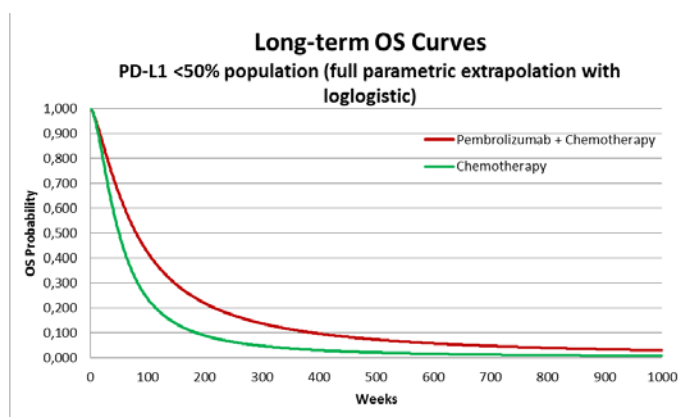
Figur 12 Logkumulativ hasard plot for OS (ITT populasjon)

OS data med datakutt april 2018 er umodne, og resulterte i parametriske funksjoner med bred spredning i mulige langtids ekstrapoleringer (Figur 13). Den visuelle tilpasningen til KM dataene var dårlig, og valget av den best tilpassede funksjonen kunne ikke baseres på denne. I stedet brukte Legemiddelverket OS dataene fra det nyeste datakuttet fra mai 2019 for å veilede valget av funksjon.

Ekstrapolering med loglogistisk funksjon resulterte i en kumulativ sannsynlighet for overlevelse på 34% etter 130 uker i pembrolizumab + kjemoterapiarmen og 17% for kjemoterapiarmen, noe som ligger mye nærmere de empiriske KM dataene fra KN 407 enn i analysen til MSD hvor det ble brukt registerdata. OS er mer optimistisk i begge armer (Figur 14) enn i MSDs basecase (Figur 10), men siden PD-L1 / PD-1-antagonister er tilgjengelig i 2.linje, anser Legemiddelverket disse anslagene som plausible. De nylige resultatene for monoterapi med pembrolizumab gitt til behandlingsnaive NSCLC-pasienter (studie KN 001) viser en 5-års overlevelse på 23% (15,7% for PD-L1 1-49% populasjonen) (16). Hos pasienter som fikk pembrolizumab etter progresjon på kjemoterapi i KN 001, var 5-års overlevelsen 15,5% (12,6% for TPS 1-49%, 3,5% for TPS <1%).



Figur 13 Tilpassing av fulle parametriske funksjoner til OS KM-data, PD-L1 <50% populasjon.



Figur 14 Langsiktige OS projeksjoner med Legemiddelverkets foretrukne ekstrapoleringstilnærming, PD-L1<50% populasjon.

I KN 407 fikk 31,7% av kjemoterapi-pasientene en sjekkpunktinhibitor etter progresjon (ITT populasjon). MSD har derfor levert en rekke sensitivitetsanalyser med ulike metoder for justering av behandlingsbytte. Sjekkpunktinhibitorer er tilgjengelig i 2.linje i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket har ikke undersøkt disse metodene ytterligere. Legemiddelverket mener behandlingsbytte gjenspeiler norsk klinisk praksis og at det derfor ikke er nødvendig å justere for dette.

Sammendrag av vurdering av effekt

Oppsummert godtar Legemiddelverket separat modellering av legemiddelkostnader (basert på ToT) og effekt (basert på PFS og OS). For ekstrapolering av ToT for pembrolizumabarmen støttes valget av generalisert gammadistribusjonen. Siden pasienter sluttet med kjemoterapi etter 12 uker, var det ikke nødvendig å bruke en parametriske funksjon på KM-data. For PFS aksepteres valget om å bruke KM data fram til uke 26 i begge armer, og deretter en parametriske hale med lognormal funksjon.

Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Kreftregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon. For å unngå urealistiske

ekstrapoleringer der PFS overlevelse er større enn OS, ble PFS kurven begrenset med OS kurven i modellen (dvs. sannsynligheten for progresjon var lik eller større enn sannsynligheten for død).

Legemiddelverket mener at bruk av umodne OS data fra datakutt april 2018 er en vesentlig begrensning i denne vurderingen, gitt at mer modne data fra datakutt mai 2019 er tilgjengelig. Legemiddelverket brukte de oppdaterte dataene til å validere OS projeksjoner i modellen, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell. Siden resultater fra det siste datakuttet viser en mindre gunstig HR enn ved tidligere datakutt, mener Legemiddelverket at den inkrementelle overlevelsesgevinsten i modellen kan være for optimistisk.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad, i KN407 var anemi, alopesi, nøytropeni, trombocytopeni og diaré. Nesten alle pasientene opplevde én eller flere bivirkninger, henholdsvis 98,2 % og 97,9 % i intervensjons- og komparatorarmen. For alvorlige bivirkninger av grad 3 eller høyere, var det henholdsvis 69,8 % og 68,2 % som opplevde én eller flere hendelser.

Innsendt helseøkonomisk modell

MSD har valgt å inkludere bivirkninger som ble rapportert hos minst 5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen, samt med en alvorlighetsgrad lik 3 eller høyere. I tillegg ble pneumonitt inkludert i analysen etter råd fra kliniker (kjent og relevant bivirkning assosiert med pembrolizumab), se Tabell 13. MSD har antatt at bivirkninger av lavere alvorlighetsgrad vil ha en neglisjerbar innvirkning på modellresultatene. De inkluderte bivirkningene har kun innvirkning på kostnadene, da nyttetap er inkorporert i nyttevektene tilknyttet helsestadiene, se kapittel 3.4.3 for nærmere informasjon om dette.

Tabell 13 Andel pasienter som fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere fra KN 407 (kilde: MSD)

Adverse event	Pembrolizumab + Chemotherapy (KN407)	Chemotherapy (KN407)
	% of Patients with Grade 3+ AE	
Anaemia	15.5%	20.4%
Febrile neutropenia	5.4%	3.9%
Neutropenia	22.7%	24.6%
Neutrophil Count Decreased	6.1%	8.6%
Pneumonia	6.5%	6.1%
Pneumonitis	2.5%	0.4%
Thrombocytopenia	6.8%	6.4%

Legemiddelverkets vurdering

Det er gjort en rekke forenklinger i modellen. Kun bivirkninger av grad 3 eller høyere og som var rapportert av minst 5 % av pasientene ble inkludert i analysen. I tillegg hadde det vært ønskelig med frekvensdata og ikke kun andelen av pasientene som opplevde en bivirkning. Bivirkninger har imidlertid liten innvirkning på modellresultatene, og Legemiddelverket aksepterer derfor de forenklingene MSD har gjort. Det presiseres at bivirkningene i denne metodevurderingen ikke er fullt ut validerte, og at det må gjøres nye vurderinger ved eventuelle framtidige metodevurderinger av pembrolizumab mot NSCLC.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon og modellering av bivirkninger i analysen.

3.4.3 Helsenytt

Innsendt dokumentasjon og innsendt modell

Helserelatert livskvalitet ble målt med EQ-5D-3L og EORTC-QLQ-C30 i studien KN 407. EQ-5D ble målt i alle de første 7 behandlingssykluser, deretter hver tredje syklus til 48 uker så lenge behandlingen varte. EQ-5D ble også samlet inn ved seponering, og på 30-dagers oppfølgingsbesøk.

Nyttevektene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er hentet direkte fra KN 407. I modellen kan man velge om man ønsker å bruke samlede nyttevekter eller armspesifikke nyttevekter. MSD bruker samlede nyttevekter i sin basecase som utgangspunkt i beregningen av helsenytt i modellen.

MSD presenterer videre tre tilnærminger til å beregne nyttevekter: (1) Progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand (MSD sin basecase), (2) progresjonsbaserte nyttevekter, og (3) nyttevekter som er basert på tid-til-død.

- 1) I den første tilnærmingen inkluderes nyttetap for grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand (se Tabell 13 for en oversikt over bivirkningene opplevd i KN 407). Denne tilnærmingen bruker MSD i sin basecase. Nyttetapet knyttet til å oppleve grad 3 + bivirkninger ble beregnet basert på gjennomsnittlig EQ-5D skår for alle tidspunkt der pasientene i KN 407 rapporterte at de opplevde bivirkninger, minus gjennomsnittlig EQ-5D skår ved de tidspunkt der de ikke opplevde grad 3+ bivirkninger. Gjennomsnittlig varighet av grad 3+ bivirkninger var 41.4 dager i KN407.
- 2) I den andre tilnærmingen benyttes det nyttevekter som er basert på gjennomsnittlig EQ-5D skår for progresjonsfri (PF) og progrediert (PD) helsetilstand uten å justere for bivirkninger. Denne tilnærmingen ble anvendt i en scenarioanalyse av MSD. Alle EQ-5D målingene i KN 407 før sykdomsprogresjon er brukt til å beregne nyttevekter til PF, alle målingene etter progresjon for å beregne PD nyttevektene.
- 3) Den tredje tilnærmingen, tid-til-død tilnærmingen, gjenspeiler nedgangen i kreftpasienters livskvalitet etter hvert som de nærmer seg døden. Denne tilnærmingen ble anvendt i en scenarioanalyse av MSD.

I den helseøkonomiske modellen har MSD brukt den første tilnærmingen: Progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger for pasienter i progresjonsfri helsetilstand.

Uten justering for bivirkninger er nyttevektene i begge armer 0,768 i PF og 0,675 i PD (Tabell 14).

Nyttetapet som er beregnet samlet for alle pasientene i begge armer som opplever grad 3+ bivirkninger er 0,072.

Tabell 14 Nyttvektene som er brukt i MSD sin basecase

	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy
Progression-Free w/o Grade 3+ AEs	0,786	0,786
Disutility of Grade 3+ AEs	0,072	0,072
Progressive Disease	0,675	0,675

Forskjellige tariffer er brukt for å verdsette livskvalitetsdata i MSD sin basecase: US-tariff for pasienter som ble rekruttert i USA (17), UK-tariffen for pasienter fra UK (18), og EU-tariffen for alle andre pasienter som var med i studien (19).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i flere tidligere metodevurderinger vurdert bruken av samlede nyttevekter som er beregnet på enten gjenværende levetid (tid-til-død) versus nyttevekter basert på sykdomsprogresjon (20) (11). I tråd med tidligere metodevurderinger bruker Legemiddelverket i sin hovedanalyse samlede nyttevekter i PF og PD. For pasienter i progresjonsfri helsetilstand brukes det progresjonsbaserte nyttevekter med nyttetap relatert til grad 3+ bivirkninger.

Legemiddelverkets retningslinjer krever bruk av UK-tariffen. Derfor godkjenner Legemiddelverket ikke bruk av US- og EU-tariffene som MSD har brukt i sin basecase. Legemiddelverket anvender derfor UK tariff for alle pasientene. Når det kommer til helsenytte er dette den eneste forskjellen til MSD sin basecase. Nyttvektene som Legemiddelverket har brukt i sin analyse vises i Tabell 15.

Tabell 15 Nyttvektene som Legemiddelverket har brukt i sin hovedanalyse

	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy
Progression-Free w/o Grade 3+ AEs	0,792	0,792
Disutility of Grade 3+ AEs	0,076	0,076
Progressive Disease	0,657	0,657

Legemiddelverket ville gjerne ha brukt armspesifikke nyttetap for å justere for grad 3+ bivirkninger. I modellen fra MSD er det ikke mulig å basere beregningen av nyttevektene på samlede nyttevekter og samtidig korrigere med nyttetapet som er spesifikk for hver behandlingsarm. Tabell 16 viser forskjell mellom samlet og armspesifikk nyttetap. Innvirkningen på IKER er minimalt og Legemiddelverket har derfor brukt samlede nyttevekter som MSD har gjort i sin basecase.

Tabell 16 Nyttetap for grad 3+ bivirkninger basert på samlede og armspesifikke nyttevekter

Average disutility per patient due to grade 3+ AEs	Pembrolizumab + Chemotherapy	Chemotherapy
Samlede nyttevekter	0,0056	0,0061
Armspesifikke nyttevekter	0,0070	0,0044

Legemiddelverket kan ikke se at nyttevektene har blitt aldersjustert i innsendt modell fra MSD slik det kreves i retningslinjene. Siden aldersjusteringen har lite å si når pasientene i modellen har kort forventet levetid, godtar Legemiddelverket ikke-aldersjusterte nyttevekter i denne saken.

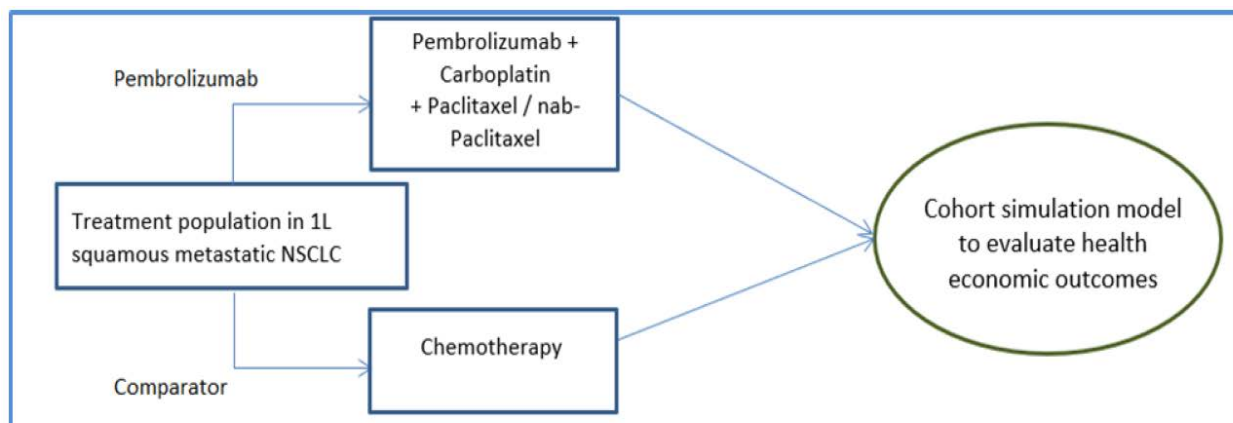
4 ØKONOMISK ANALYSE

I innsendt analyse fra MSD sammenliknes pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel med karboplatin og vinorelbin i en kostnad per QALY-analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

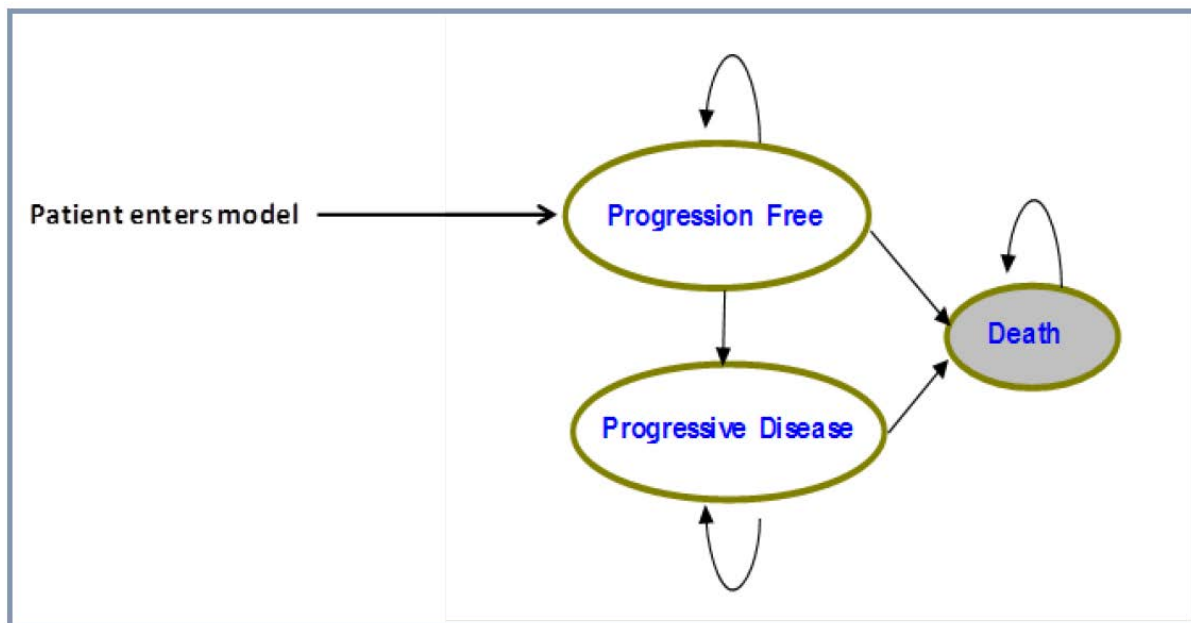
Modellbeskrivelse

MSD bruker en “partitioned survival approach” i sin helseøkonomiske modell til å estimere kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnaden per oppnådd leveår (LY). Den viktigste datakilden til modellen er studien KN 407. Den helseøkonomiske analysen er illustrert i Figur 15.



Figur 15 Illustrasjon av den helseøkonomiske analysen

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene, og strukturen likner på strukturer for tilsvarende sykdomsområder som Legemiddelverket har metodevurdert tidligere.



Figur 16 Modellstruktur

Modellen baserer seg på tre ulike helsestadier (Figur 16):

- Progresjonsfritt stadium – stadiet pasientene går inn i modellen. Pasientene blir i dette stadiet så lenge de ikke opplever progresjon av sykdommen eller død.
- Progresjonsstadium – stadiet pasienter som har progrediert flyttes til. Det er ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientene kan bli værende i progresjonsstadiet over tid eller dø.
- Død

Denne typen «partitioned survival»-modell bruker direkte estimat på hvor mange pasienter som til enhver tid er i de ulike stadiene, i motsetning til en Markov modell, som baserer seg på overgangssannsynligheter. Kostnader og nyttevekter knyttes til hvert stadium. Det benyttes en sykluslengde på 1 uke.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener modellstrukturen er egnet for å vurdere kostnadseffektiviteten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med bare kjemoterapi til behandling av pasienter med NSCLC i førstelinje. Modellstrukturen og tilnærmingen til problemstillingen er logisk og i tråd med tidligere metodevurderinger.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har en form for utvidet helsetjenesteperspektiv. Diskonteringsraten for kostnader og helsegevinster er 4 % per år. MSD benytter en tidshorisont på 20 år i hovedanalysen. MSD mener dette er

rimelig gitt at bare svært få pasientene er estimert til å være i live i modellen etter 20 år. Det er også mulig å velge andre tidshorisonter for å vurdere hvordan dette påvirker kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar en tidshorisont på 20 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene (eks. mva) i MSD sin basecase er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase.

Pembrolizumab administreres i en flat dose på 200 mg en gang hver tredje uke. Godkjent maksimalpris (AUP) for pembrolizumab er 30 375 NOK (eks mva) per 100 mg hetteglass. Listepriisen for en dose på 200 mg er dermed 60 899 NOK (Tabell 17). MSD antar ingen svinn for pembrolizumab.

Antall hetteglass per syklus for karboplatin og vinorelbin er hentet fra KN 407 kombinert med en algoritme. Modellen til MSD inkluderer kostnader for karboplatin (1 985 NOK per 400 mg) og vinorelbin (669 NOK per 25mg/m²). MSD antar 100% deling av hetteglass og ingen svinn for disse legemidlene. Legemiddelkostnadene er oppsummert i Tabell 17.

Tabell 17 Legemiddelkostnader per dose (AUP, eks mva)

Legemiddel	Dosering i modellen	Kostnader per Dose (i NOK)
Karboplatin	400 mg	1 985
Vinorelbine (IV)	25 mg/m ²	669
Vinorelbine (Oral)	60 mg/m ²	1 274
Paklitaksel	200 mg/ m ² (ifølge KN407 og innsendte dokumentasjon fra MSD)	10 831
Pembrolizumab	200 mg	60 751

Tabell 18 viser etterlevelse av de ulike behandlingsalternativene som ble gitt i KN 407.

Tabell 18 Etterlevelse av behandling hos pasientene Antall hetteglass per syklus i KN 407

Treatment regimen	Actual vs. Expected
Pembrolizumab as a component of combination therapy	93.5%
Carboplatin + nab-Paclitaxel	97.1%
Carboplatin + Paclitaxel	98.8%

Behandlingen med pembrolizumab skal avsluttes etter 35 uker med kontinuerlig behandling og behandling med karboplatin + paklitaksel etter 12 uker (fire 3 ukers sykler). Behandlingsvarighet er basert på KN 407 og deretter på parametrisk ekstrapolering, se 3.4.1.

Kostnader for premedisinering ved kjemoterapi er tatt med i modellen.

Administrasjons- og monitoreringskostnader

Kostnader knyttet til administrasjon av en intravenøs infusjon er antatt til å være 1 391 NOK per infusjon basert på en fullstendig metodevurdering av Kunnskapssenteret fra Pike og kolleger (21), inflasjonsjustert til 2017.

Kostnader for PD-L1 testing er ikke inkludert siden dette er en standard test for alle ny-diagnostiserte pasienter med NSCLC.

Administrasjons- og monitoreringskostnader for helsestadiene progresjonsfri og progrediert er basert på tidligere metodevurderinger for pembrolizumab til behandling av NSCLC (11, 20) supplert med informasjon fra kliniske eksperter. Relevante DRG koder er hentet fra regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF) fra 2018 (22).

Kostnaden per uke for progresjonsfritt stadium i år 1 og 2 er satt til 1 304 NOK, mens kostnaden i år 3 er satt til 565 NOK per 3 måneder og i år 4 og 5 til 390 NOK per 6 måneder (

Tabell 19). Ingen kostnader er lagt inn i modellen fra år 6 og utover. Kostnader per uke som benyttes i progresjonsfritt stadium i den helseøkonomiske analysen er vist i

Tabell 19.

Tabell 19 Ressursbruk og enhetskostnader i progresjonsfri helsetilstand

Cost elements progression-free phase	Share of patients	Frequency	Cost per unit (in kr)	Cost per week (cycle) year 1 and 2	Year 3 (assume frequency reduced to every 3 months) (in kr)	Year 4-5 (assume frequency reduced to every 6 months) (in kr)	References
"Medical specialist visit. ""DRG 904C Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum."" Weight 0.052"	100%	every 3 weeks	2,258	753	174	87	Expert Input, April 2018
"CT Torax Estimate for CT Caput from ""Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)"" at OUS. Every 9 weeks (NLCG)"	100%	every 9 weeks	1,800	200	138	69	Frønsdal et al, 2016 (40)
Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100%	every 3 weeks	108	36	8	4	Blood tests in connection with public visits. Prices 701a, 108kr
Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100%	every 3 weeks	108	36	8	4	General Practitioner
Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR	100%	every 3 weeks	108	36	8	4	General Practitioner
T3, FTH, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR	100%	every 6 weeks	168	28	13	6	General Practitioner
MR Caput only if suspicion of brain metastases. Estimate from "Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)" at OUS.	10%	1 time	5,250	10	10	10	Frønsdal et al, 2016 (40) Error! Bookmark not defined.
"Hospitalization: DRG 82 Svulster i åndedrettssystemet. Vekt 1,227"	10%	2 times	53,286	205	205	205	Expert Input, April 2018
Progression-free state cost per week				1,304	565	390	

Kostnader per uke som benyttes i progrediert stadium i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 20. Den gjennomsnittlige kostnaden per uke i progrediert helsestadium er satt til 1 750 NOK for begge behandlingsarmene. Denne kostnaden er antatt å være den samme i alle årene.

Tabell 20 Ressursbruk og enhetskostnader i progrediert helsetilstand

Cost elements progression-free phase	Share of patients	Frequency	Cost per unit (in kr)	week (cycle) (in kr)	References
"Medical specialist visit. ""DRG 904C Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum."" Weight 0.052"	50%	every 8 weeks	2,258	141	Expert Input, April 2018
"CT Torax, Estimate for CT Caput from ""Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)"" at OUS. Every 9 weeks (NLCG)"	60%	1 time	1,800	21	Frønsdal et al, 2016 (40)
Liver tests, costs from the Central Laboratory at DNR	60%	every 3 weeks	108	22	Blood tests in connection with public visits. Prices 701a, 108kr
Kidney tests, costs from the Central Laboratory at DNR	60%	every 3 weeks	108	22	General Practitioner
Hematology tests, costs from the Central Laboratory at DNR	60%	every 3 weeks	108	22	General Practitioner
T3, FTH, and TSH costs from the Central Laboratory at DNR	60%	every 6 weeks	168	17	General Practitioner
MR Caput only if suspicion of brain metastases. Estimate from "Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)" at OUS.	20%	1 time	5,250	20	Frønsdal et al, 2016 (40)
"Radiation Therapy Visits: DRG 851D Poliklinisk ekstern strålebehandling ved lungekreft. Weight 0.034"	40%	10 days	1,477	114	Expert Input, April 2018
"Palliative day care: DRG 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter. Weight 0.099"	10%	every 3 weeks	4,299	143	Expert Input, April 2018
"Hospitalization: DRG 82 Svulster i åndedrettssystemet. Weight 1.227"	60%	2 times	53,286	1,230	Expert Input, April 2018
Progression-free state cost per week				1,750	

Kostnader til etterfølgende behandling

Varighet av etterfølgende behandling er hentet fra KN 407 og vises i Tabell 21. Kostnadene relatert til etterfølgende behandling er vist i Tabell 22. Største post er kostnadene til anti-PD1/PD-L1 legemidler i 2. linjebehandling. I modellen er kostnadene lagt inn som en engangskostnad. Engangskostnadene er vist Tabell 22 med legemiddelkostnad basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 21 Varighet (dager) til etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling	Pembrolizumab + kjemoterapi	Kjemoterapi
Pasienter som bare fikk anti PD1/ PD-L1 terapi	NA	75
Pasienter som bare fikk kjemoterapi	90	59
Pasienter som fikk begge anti-PD1/ PD-L1 terapi og kjemoterapi		
Anti-PD1/PD-L1 terapi	NA	102
Kjemoterapi	92	58

Tabell 22 Kostnader til etterfølgende behandling

Kostnader (i NOK)	Pembrolizumab + kjemoterapi	Kjemoterapi
Totale kostnader	12 709	89 105
Legemiddelkostnader	10 696	85 495
Administrasjonskostnader	2 013	3 609

Kostnader i livets slutfase

Kostnader til terminalpleie er satt til 50 981 NOK i modellen. Engangskostnaden knyttet til død er hentet fra en tidligere metodevurdering av pembrolizumab (23) og justert for inflasjon til 2017-tall basert på data fra Statistisk Sentralbyrå (SSB).

Bivirkningskostnader

Kostnader for bivirkninger er inkludert i modellen for bivirkninger av grad 3+ med en frekvens på $\geq 5\%$ fra KN 407. Basert på råd fra klinikere har MSD også inkludert kostnader for pneumonitt i modellen.

Bivirkningskostnadene er lagt inn som engangskostnad i første modellsyklus. Kostnadene som vises i Tabell 23 er gjennomsnittlige kostnader for bivirkninger av grad 3+, og relaterte monitoreringskostnader per pasient. Tabell 24 viser kostnader for bivirkninger av grad 3+ per hendelse.

Tabell 23 Modellerte kostnader knyttet til bivirkninger av grad 3+

Adverse event	DRG Codes Applied	Cost per event (kr)
Anaemia	DRG 395 Sykdommer i røde blodlegemer >17 år, vekt 1,025 (13% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (87% of pts.)	kr 12,625.39
Febrile neutropenia	DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (92% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (8% of pts.)	kr 54,758.80
Neutropenia	DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (8% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (92% of pts.)	kr 11,722.09
Neutrophil count decreased	DRG 398 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/bk, vekt 1,351 (10% av pasientene), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (90% of pts.)	kr 12,839.92
Pneumonia	DRG 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk vekt 1,241 (91% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (9% of pts.)	kr 49,935.25
Pneumonitis	DRG 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk vekt 1,241 (88% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (12% of pts.)	kr 48,139.94
Thrombocytopenia	DRG 399 Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk, vekt 0,879 (16% of pts), DRG 980D Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nedre luftveier, vekt 0,181 (84% of pts.)	kr 12,771.13

Tabell 24 Kostnader for bivirkninger av grad 3+ per hendelse

Treatment comparator	Total Cost Per Patient for Grade 3+ AEs
Pembrolizumab + Chemotherapy	kr 13,667
Chemotherapy	kr 12,735

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar antakelsen om ingen svinn for pembrolizumab som følge av fast dosering (200 mg). Legemiddelverket godtar samme tilnærming for kjemoterapi, da dette er av mindre betydning for analysen.

Når det gjelder dosering av paklitaksel fant Legemiddelverket inkonsistent informasjon. I innsendt dokumentasjon fra MSD og i KN407 er 200 mg/m² beskrevet som brukt dose. Mens i modellen som MSD leverte er 175 mg/m² lagt inn som dose. I den norske preparatomtalen til paklitaksel er 175 mg/m² angitt (men da i kombinasjon med cisplatin). I preparatomtalen til pembrolizumab er ikke dosering angitt for paklitaksel. Legemiddelverket har valgt å ikke endre dosering av paklitaksel i modellen. Legemiddelverket vet ikke om klinikerne vil følge doseringen fra KN 407 eller preparatomtalen til paklitaksel. Dette har en neglisjerbar effekt på kostnadene i modellen.

Som etterfølgende behandling har 7% av pasientene i intervensjonsarmen i KN 407 fått immunterapi. Legemiddelverket vet ikke hvor mange dager behandlingen med immunterapi varte for disse pasientene. Det er derfor ikke mulig å ta med kostnadene som er knyttet til etterfølgende behandling med immunterapi i Legemiddelverket sin base case. Derfor underestimerer den viste IKER de faktiske kostnader i intervensjonsarmen.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadene brukt i modellen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Tabell 25 viser resultater fra MSD sin basecase med maks AUP uten mva. basert på PD-L1 < 50 %-populasjonen fra KN 407.

Tabell 25 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår fra MSD sin basecase. Basert på pasienter med PD-L1 < 50%. Per pasient. Diskonterte tall.

	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	276 087	1 110 819	834 731
Totale QALYs	0,99	1,95	0,95
Totale leveår	1,36	2,62	1,26
Merkostnad per vunnet QALY			874 096
Merkostnad per vunnet leveår			661 979

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse for PD-L1 <50% populasjonen

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse i pasienter med PD-L1 < 50 %. Forutsetningene er som i MSD sin analyse basert på pasienter med PD-L1 < 50% bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket godtar ikke bruk av dødelighetsrisiko fra Kreftregisteret og SEER direkte i modellen og velger heller fullparametrisering av OS KM data med loglogistisk funksjon
- Legemiddelverket bruker UK tariff for EQ-5D (ikke global tariff) til å verdsette livskvalitetsdata.
- Legemiddelverket har oppdatert sin hovedanalyse med maks AUP for alle legemidlene.

Tabell 26 viser resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 26 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall

	Kjemoterapi	Pembrolizumab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	292 488	1 126 713	834 225
Totale QALYs	1,12	1,99	0,87
Totale leveår	1,57	2,66	1,09
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			961 895
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			763 521

Med LIS priser er merkostnad per vunnet QALY NOK.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser for PD-L1<50% populasjonen

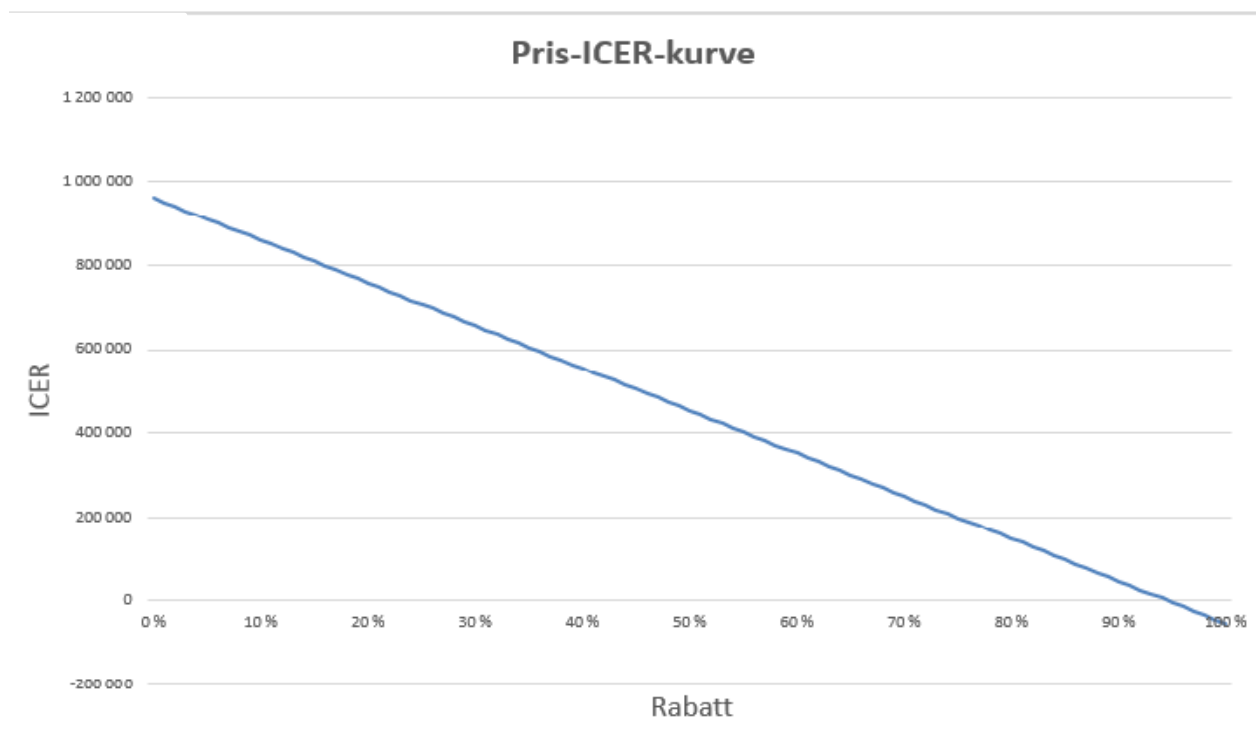
Legemiddelverket har beregnet følgende sensitivitetsanalysene. Parametere med størst innvirkning på IKER er valg av populasjon og kortere tidshorisont.

	Parametere	Legemiddelverkets hovedanalyse	Sensitivitets-analyser	IKER (NOK)
	Legemiddelverkets hovedanalyse (PD-L1<50% populasjonen)	Se 4.2.2 for alle endringene	-	961 895
1	Populasjon	PD-L1<50% populasjonen	ITT populasjon	1 118 259

2	Nyttevekter	Sammenslått for behandlingsarmene	Per behandlingsarm	894 973
3	Tidshorisont	20 år	30 år	873 331
4	Tidshorisont	20 år	10 år	1 128 265
5	Kostnader	Kostnader til paklitaksel i intervensjonsarmen og kostnader til vinorelbin i komparatorarm	Vinorelbinkostnader for begge armene	926 196

Figur 17 viser kostnader per QALY ved ulike nivå av legemiddelprisen for pembrolizumab.

Figur 17: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris for pembrolizumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel sammenlignet med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin:

961 895 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).

■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt på pembrolizumab og LIS-priser på de andre legemidlene (uten mva).

763 521 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP, uten mva).
Med LIS –priser (uten mva) ■■■■ NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■■■■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■■■■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdata fra KN 407 viste at tillegg av pembrolizumab til karboplatin og paklitaksel ga lengre PFS og OS hos pasienter med plateepitel, metastatisk NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 %. OS data er imidlertid meget usikre. Modellen benytter umodne data fra interimanalyse 2 (datakutt april 2018). Nyere data fra april 2019 er tilgjengelig, men MSD valgte å ikke oppdatere modellen med nye data. Legemiddelverket har brukt oppdaterte data til å validere valg av parametrisering og ekstrapolering av langtidseffekter i modellen. Valg av ekstrapolering har stor innvirkning på estimert nytte av behandlingen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnader til pembrolizumab utgjør den klart største posten med hensyn til økt ressursbruk knyttet til denne metoden. Påfølgende behandling etter progresjon utgjør den nest største endringen i ressursbruk, i størrelsesorden ca. 1 tiendedel av pembrolizumab-kostnadene, i favør av intervensjonen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap på om lag 11 QALYs, basert på Kreftregisterdata som viser at gjennomsnittlig og median alder ved diagnosetidspunktet er 71 år for pasienter med plateepitel NSCLC med fjernmetastase. MSD velger å bruke alder fra studiepopulasjonen (65 år) som utgangspunkt for beregning av prognosetapet. Dette gir et absolutt prognosetap på om lag 15 QALYs. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis vil være så lav som 65 år.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er flere faktorer som bidrar til usikkerhet i analysen. Blant annet var studiepopulasjonen både yngre og i bedre allmenntilstand enn norsk populasjon. I Norge benyttes vinorelbin fremfor paklitaksel, som ble brukt i KN 407. Det er usikkert hvordan dette påvirker overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Den største usikkerheten er knyttet til langtidsoverlevelse. Modellen er basert på umodne data fra interimanalyse 2 (datakutt april 2018, median oppfølgingstid 7,8 måneder). Nyere data med lenger oppfølging og færre sensureringer er tilgjengelig (datakutt april 2019, median oppfølgingstid 14,3 måneder), men ble ikke brukt i modelleringen av langtidsoverlevelse. Legemiddelverket etterspurte en oppdatert modell basert på siste datakutt, men MSD leverte ikke dette. Oppdaterte data viste en mindre gunstig HR med hensyn på overlevelse, noe som kan indikere at IKER beregnet på bakgrunn av datakuttet fra april 2018 er underestimert. Legemiddelverket har brukt oppdaterte overlevelsedata til å veilede valg av parametrisering av langtidsoverlevelse, men understreker at denne tilnærmingen ikke er ideell og at dette er en vesentlig svakhet ved den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. All usikkerhet i modellen vil også gjenspeiles i budsjettvirkningene. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettvirkningene, er antall pasienter som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimert antall pasienter vil føre til en henholdsvis for høy eller for lav beregnet budsjettvirkning.

Legemiddelverket har estimert budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett og totale budsjett. Innføring av Keytruda (pembrolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på henholdsvis 248 og 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettvirkningene på henholdsvis ■■■ og ■■■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 31-03-2020

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Yvonne Anne Michel

Ania Urbaniak

Leung Ming Yu

saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/palliativ-livsforlengende>.
2. Norway CRO. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2018.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret; 2019.
4. Norsk legemiddelhåndbok. T2.2.2 Bronkialcancer [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T2.2.2/Bronkialcancer>.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale Keytruda. 2019.
6. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Vinorelbin 2018 [
8. European Medicines Agency. Preparatomtale - Karboplatin 2018 [
9. European Medicines Agency. Preparatomtale - Paklitaksel 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4351.pdf>.
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
11. Legemiddelverk S. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcella lungekreft 2018.
12. Pan ZK, Ye F, Wu X, An HX, Wu JX. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(3):462-70.
13. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(4):450-6.
14. Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, et al. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) Expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(6):e515.
15. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
16. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn M-J, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. 2019;37(28):2518-27.
17. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJJMc. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. 2005:203-20.
18. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *J Medical care*. 1997:1095-108.

19. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states. 2003;4(3):222-31.
20. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$. . 2017.
21. Pike E, Torkilseng EB, Sæterdal IvM, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, et al. A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2015.
22. Helsedirektoratet. Regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF). <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-2018>; Helsedirektoratet; 2018.
23. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab til behandling av malingt melanom. . 2015.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med karboplatin i kombinasjon med paklitaksel eller vinorelbin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er den kliniske studien KN 407 og Kreftregisterdata. MSD legger til grunn en alder på 65 år, basert på KN 407. Data fra Kreftregisteret viser at gjennomsnittlig og median alder ved diagnositidspunktet er 71 år for pasienter med plateepitel NSCLC med fjernmetastase. Legemiddelverket tror det er mindre sannsynlig at norsk klinisk praksis vil være så lavt som 65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 28 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65-71
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	15,8-11,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	10,7-14,6

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 11-15 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 28: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har estimert antall pasienter aktuelle for førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel NSCLC med PD-L1-uttrykk < 50 %. Legemiddelverkets estimat og metode sammenfaller i stor grad med MSD, med følgende forskjeller:

- Legemiddelverket har brukt siste utgave av Kreftregisterets årsrapport og Cancer in Norway-rapporten for å anslå antall nye lungekrefttilfeller i år 0.
- Legemiddelverket har antatt at en 2 % årlig økning i antall nye pasienter, i tråd med siste års utgaver av Cancer in Norway (mot 0 % i MSD sitt estimat)
- Andelen ikke egnet for kurativ behandling er satt til 62 %, basert på Kreftregisteret årsrapport 2018, mot MSD sitt anslag på 51 % basert på utenlandske registre

	Andeler	År 0	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lungekreft ⁸		3 351	3 415	3 481	3 547	3 615	3 685
Plateepitelkarsinom ⁹	0,21	717	731	745	759	774	788
Ikke egnet for kurativ behandling ¹⁰	0,62	445	453	462	471	480	489
Egnet for legemiddelbehandling ¹¹	0,70	311	317	323	329	336	342
PD-L1 < 50% ¹²	0,73	228	233	237	242	246	251
NSCLC 1. Linje		228	233	237	242	246	251

⁸ Cancer in Norway 2018 og 1,92 % årlig økning

⁹ Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

¹⁰ Antakelse basert på Kreftregisterets årsrapport 2018 (lungekreft)

¹¹ Antakelse basert på Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

¹² Basert på KN 407, PD-L1 fordeling som kalkulert av MSD

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Keytruda (pembrolizumab), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Keytruda (pembrolizumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Keytruda tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon	233	237	242	246	251
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Keytruda og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Keytruda IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon	0	0	0	0	0
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin	233	237	242	246	251

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Tabell 3 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient (ekskl. administrasjonskostnader og andre kostnader), hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5. I henhold til studiedesign og nasjonale retningslinjer, er det antatt at legemiddelbehandling med pembrolizumab varer inntil 2 år.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	857 080	262 991	0	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		857 080	262 991	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			857 080	262 991	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				857 080	262 991

Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					857 080
---	--	--	--	--	---------

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin	129 186	129 186	129 186	129 186	129 186

A.1.4. Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon får refusjon	kr 199 296 167	kr 264 267 887	kr 269 516 032	kr 274 680 116	kr 279 943 148
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon ikke refundert	kr 30 039 455	kr 30 615 029	kr 31 201 630	kr 31 799 472	kr 32 408 768
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 169 256 712	kr 233 652 858	kr 238 314 401	kr 242 880 644	kr 247 534 379

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. Størrelsen på disse vil være avhengig av en rekke parametere som inngår i modellen (parametrisering av PFS og OS, behandlingsvarighet, enhetskostnader, osv). Disse er drøftet i rapporten. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettkonsekvensene, er antall pasienter

som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimert av pasienter vil føre til en henholdsvis for høy eller lav beregnet budsjettvirkning.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 248 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag 1 millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

A.1.5 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten (administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader).

A.1.6 Estimat av utgifter per pasient

Tabell 6 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	975 416	320 466	27 011	15 503	10 296
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		975 416	320 466	27 011	15 503
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			975 416	320 466	27 011
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				975 416	320 466
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					975 416

Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin	0	0	0	0	0
--	---	---	---	---	---

Tabell 7 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Keytruda IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi kombinasjon, alle kostnader	0	0	0	0	0
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	235 887	40 690	17 424	9 480	6 001
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		235 887	40 690	17 424	9 480
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			235 887	40 690	17 424
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				235 887	40 690
Karboplatin i kombinasjon med vinorelbin, alle kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					235 887

A.1.7 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 8 Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Keytruda tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Keytruda tas i bruk:	kr 226 812 743	kr 305 676 299	kr 317 814 070	kr 327 508 375	kr 336 177 770
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 199 296 167	kr 264 267 887	kr 269 516 032	kr 274 680 116	kr 279 943 148
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	27 516 576	41 408 412	48 298 038	52 828 258	56 234 623
Minus:	kr 54 850 728	kr 65 363 242	kr 70 667 263	kr 74 225 597	kr 77 043 294
Keytruda tas ikke i bruk					

Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 30 039 455	kr 30 615 029	kr 31 201 630	kr 31 799 472	kr 32 408 768
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	24 811 273	34 748 213	39 465 633	42 426 125	44 634 526
= Budsjettvirkning av anbefaling	kr 171 962 015	kr 240 313 057	kr 247 146 806	kr 253 282 778	kr 259 134 476

De gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnadene for de 5 første årene er hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen. Størrelsen på disse vil være avhengig av en rekke parametere som inngår i modellen (parametrisering av PFS og OS, behandlingsvarighet, enhetskostnader, osv). Disse er drøftet i rapporten. En annen viktig faktor som kan ha betydning for budsjettkonsekvensene, er antall pasienter som får behandling med den nye metoden. En over- eller underestimert av pasienter vil føre til en henholdsvis for høy og lav budsjettvirkning.

Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter (metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1-uttrykk < 50 %) med Keytruda (pembrolizumab) inkludert administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsestadiene PF og PD, bivirkningskostnader, og terminale kostnader, har en budsjettkonsekvens på om lag 259 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Med LIS-AUP blir budsjettkonsekvensen på om lag ■■■ millioner NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentar til Oppdrag ID2018_125 – Keytruda (pembrolizumab) Indikasjon XII

Ikke-småcellet lungekreft, NSCLC, består hovedsakelig av to histologiske undergrupper, adenocarcinom (NSQ) og plateepitelcellecarcinom (SQ). I april 2019 fikk den største gruppen, adenocarcinom, godkjent førstelinjebehandling av Beslutningsforum (ID2018_043), basert på studie KN189. Nåværende indikasjonsutvidelsen (basert på studie KN-407) gjelder den siste gruppen, SQ, som utgjør ca 20%.

Begge studiene viser at kombinasjonsbehandling i førstelinje gir signifikant bedre overlevelse enn å gi kjemoterapi først, og deretter immunterapi^{1,2}.

Fase III-studien KN-407 studerer effekten av førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel/nab-paklitaksel, uavhengig av PD-L1 uttrykk for pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitel histologi (sq NSCLC). Per i dag er kjemoterapi eneste alternativ for disse pasientene i første linje.

I studien falt omtrent 40% av pasientene bort før de fikk mulighet til å få immunterapi i 2. linje. Resultatene viser at pasientene får en større helsegevinst av å få immunterapi i førstelinje enn i andrelinjebehandling. MSD bemerker at en godkjenning av Keytruda i 1. linje vil redusere tilsiget til bruk av allerede godkjent immunterapi i 2. linje, det vil si at budsjettkonsekvensene der reduseres.

MSD benyttet for første gang norske registerdata i en helseøkonomisk analyse for Keytruda. Legemiddelverket har ikke tatt direkte bruk av registerdata i analysen, men vi synes det er en fornuftig faglig tilnærming at Legemiddelverket har brukt innsendt registerdata til vurdering og validering av klinisk plausibilitet av modellresultatene.

MSD takker Legemiddelverket for å ha brukt resultatet fra det siste datakuttet med 14,3 måneder median oppfølgingstid for å validere modellresultatene og langtidseffekten ved KN-407 (april 2019). Selve analysen ble innsendt i februar 2019, EMA godkjente indikasjonen 11.mars 2019.

Vi ser frem til en rask sluttbehandling av saken.

Med vennlig hilsen,
MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg

1. Gadgeel et al, JCLIN ONCOL March 9, 2020.
2. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394

Saksnummer: 074-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	02.04.2020

ID2019_052 Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn(2-18 år)

Hva saken gjelder:

Henviser til sak sak 82-19. Metodevarsel ID2019_052 Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år).

Saken ble tatt opp under møtet i Bestillerforum RHF 27.05.2019 og følgende ble protokollført:

«Når markedsføringstillatelsen (MT) foreligger vil det være behov for å foreta en ny vurdering på om det skal gjennomføres en forenklet nasjonal vurdering. Statens legemiddelverk følger med på metoden, og gir beskjed til Bestillerforum RHF når det er aktuelt å ta opp metoden på nytt.

Beslutning:

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.»

Ny informasjon:

Rituximab (Mabthera) har nå fått MT for denne indikasjonen i EMA. Den ble gitt 03.03.2020. Rituximab (Mabthera) fikk følgende indikasjonstekst: Extension of indication to include the induction of remission in paediatric patients (aged ≥ 2 to <18 years old) with severe, active granulomatosis with polyangiitis (GPA) (Wegener's) and microscopic polyangiitis (MPA). Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mabthera-h-c-165-ii-0162-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Saksnummer:075-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.04.2020

ID2019_092_Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forespørsel om endring av løp for metodevurdering. Innspillskjema fra Takeda Norge AS.

Hva saken omhandler i korte trekk

Takeda Norge AS har sendt inn et innspillskjema og ber om å effektivisere metodevurdering av Alunbrig indikasjonsutvidelse til 1 linje behandling av voksne med ALK positiv NSCLC ved å revurdere den fra løp B (relativ effekt) til løp A (konkurransetsetting). Takeda mener Alunbrig møter alle kriteriene til å bli vurdert gjennom konkurransetsetting (løp A).

Alunbrig er en ALK-hemmer med en etablert klinisk praksis for bruk på pasienter som har progrediert på krizotinib, og er en del av LIS 2007 anbudet for ALK positiv lungekreft. På den måten vil Alunbrig tjene som enda et alternativ i "verktøykassen" og bidra til større konkurranse.

En lignende sak var til vurdering hos Bestillerforum 30. Mars 2020 der **en ny JAK hemmer** som skal være en del av TNF BIO anbudet, ble besluttet å vurderes gjennom løp A (ID2020_005) sak 053_20.

Vedlagt: Innspillskjema fra Takeda Norge AS

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2019_092
Metodens tittel:	Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lidziya Ulvenes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lidziya.ulvenes@takeda.com 48042399

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<i>Takeda foreslår en revurdering av metodevurderingsløp for indikasjonutvidelse for brigatinib med 1. linje behandling av ALK+ NSCLC fra løp B (relativ effekt mot alektinib) til løp A oppsummering av effekt og sikkerhet. Brigatinib møter alle kriterier for løp A opplistet av Legemiddelverket, og vil tjene som enda et alternativ i "verktøykassen" og bidra til større konkurranse.</i> <i>En lignende sak var til vurdering hos Bestillerforum 30. Mars 2020 der en ny JAK hemmer som skal være en del av TNF BIO anbudet, ble besluttet å vurderes gjennom løp A (ID2020_005) sak 053_20.</i>

Brigatinib er en etablert ALK-hemmer som er fra tidligere indisert som monoterapi til 2. linje behandling av voksne pasienter med ALK+ avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib (ID2017_086). Brigatinib har fått positiv beslutning i Oktober 2019, og har vært en del av LIS Onco anbudet siden.

*For denne **indikasjonsutvidelsen** til 1. linje behandling foreslo Legemiddelverket en forenklet vurdering (se metodevarsel av 23.08.2019). Det finnes en annen metodevurdering for samme indikasjon for en annen ALK hemmer - alektinib (Nye metoder ID2017_064). Alle pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC får målrettet førstelinjebehandling med alektinib (Alecensa) inntil sykdomsprogresjon.*

Alle ALK hemmere til behandling av ALK+ lungekreft inngår i LIS 2007e anbudet. Spesialistgruppe i LIS har vurdert at brigatinib kan sammenlignes med alektinib i 1. linje behandling av ALK+ lungekreft (ref. Konkurranses grunnlaget LIS 2007 Onkologi, s.17):

“Alektinib og brigatinib vil bli sammenlignet med hverandre i 1. linjebehandling av ALK+ lungekreft»

Brigatinib vil derfor inngå i anbudet, og således øke tilbudet til og konkurransen om pasienter.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
Ja, for pasienter med avansert ALK+ lungekreft som har progrediert på krizotinib. Brigatinib hadde en NPP program der 23 Norske pasienter var inkludert.
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Desember 2019
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:
Spesialisthelsetjeneste

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:
Pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC som ikke tidligere var behandlet med en ALK-hemmer.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC får målrettet førstelinjebehandling med en annen ALK-hemmer- alektinib (Alecensa) - inntil sykdomsprogresjon.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Brigatinib er en tablett som tas en gang daglig med eller uten mat som gjør at legemidlet er enkelt å bruke, og reduserer fare for feildosering.

Brigatinibs effekt og sikkerhet har vært studert i et fase III randomisert klinisk forsøk (ALTA-1L) der brigatinib var sammenlignet med krizotinib (standardbehandling på det tidspunktet da studien ble designet). Den andre data cut-off fra Juni 2019 (ikke ennå publisert) har vist at brigatinib er signifikant bedre enn krizotinib i flere endepunkter:

- *Det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert av blindet uavhengig komité, var mer enn doblet: 24.0 måneder i brigatinib arm vs 11.0 i krizotinib arm*
- *Brigatinib reduserte risiko for intrakraniell progresjon med 69% hos pasienter med hjernemetastaser ved baseline (HR=0.31, 95% CI: 0.17-0.56).*
- *Intrakraniell progresjonsfri overlevelse (iPFS) var 24.0 måneder i brigatinib arm vs 5.6 måneder i krizotinib arm*
- *Intrakraniell responsrate (iORR) 66% vs 16% i henholdsvis brigatinib- og krizotinib armer hos pasienter med hjernemetastaser ved baseline.*
- *Data for total overlevelse (OS) var fremdeles umodne, men viste numerisk bedre resultater for brigatinib.*
- *Sikkerhetsprofil er konsekvent med det som ble rapportert i tidligere studier. Brigatinib er godt tolerert, og har en stabil kjent sikkerhetsprofil.*

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Den Europeiske markedsføringstillatelse for behandling av ALK+ lungekreft hos pasienter som tidligere ikke var behandlet med en ALK-hemmer ble utstedt 1 April 2020.

10. Andre kommentarer

På lik linje med alektinib er brigatinib inkludert i LIS 2007 anbudet. En forenklet vurdering vil sikre en rask tilgang på nye medikamenter. Det vil være ytterligere en behandlingsmulighet for ALK+ lungekreft med dokumentert god effekt og god bivirkningsprofil. Brigatinib vil være et ekstra verktøy i legenes verktøykasse, og vil styrke konkurransen i markedet. Innføring av brigatinib vill ikke øke kostnader da alternativet vil være et annet legemiddel i samme klassen.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Takeda er en markedsføringsinnehaver og leverandør av brigatinib.

Saksnummer: 076-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.04.2020

ID2019_107_Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi

Rapporten er ferdigstilt og er til utkvittering hos Bestillerforum RHF.

Vedlagt:

- Rapport fra Statens legemiddelverk
- Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_107

Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

07-04-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Zejula i henhold til bestilling [ID2019 107](#) Zejula til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK.

Bakgrunn

Zejula er et legemiddel til behandling av ovarialkreft hos pasienter med tilbakefall på platinabasert kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ovarialkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Denne vurderingen tar bare for seg pasienter som ikke har en mutasjon i BRCA-genet. Om lag 65 pasienter er aktuelle for behandling med Zejula for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Zejula ble i den randomiserte kliniske studien sammenlignet med en vent-og-se strategi, altså oppfølging av pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom uten å gi aktiv behandling. Det er «vent og se» som er aktuelt å erstatte med Zejula i norsk klinisk praksis, og komparator i studien er dermed relevant for norsk klinisk praksis. Studien viste at Zejula forlenget tiden det tok før pasienten fikk progresjon, men det er foreløpig ikke nok data til å si noe sikkert om effekten på totaloverlevelse. GSK har derfor basert sin analyse av totaloverlevelse på data fra Studie 19 for et liknende produkt (Lynparza) hos den samme pasientpopulasjonen. Spesifikt ble totaloverlevelse for rutineovervåking hentet fra Studie 19 mens overlevelsesgevinsten for Zejula ble antatt å være den samme som PFS-gevinsten i NOVA.

Legemiddelverket mener at den relative effektstørrelsen er usikker.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ovarialkreft for denne populasjonen behandlet med rutineovervåking har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser med maksimal AUP uten mva., er merkostnad for Zejula sammenlignet med rutineovervåking:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

990 000 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for helsenytte, siden overlevelsesgevinsten er anslått basert på en sammenheng mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hentet fra en studie for et annet virkestoff.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Zejula ved behandling av ovarialkreft vil være om lag 96 millioner NOK i år fem ved maksimal AUP, dersom Zejula tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zejula (niraparib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av niraparib i henhold til bestilling [ID2019_107](#) Zejula til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GSK.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene som er aktuelle for denne behandlingen er pasienter som har fått respons på sin andre behandling med platinabasert kjemoterapi, etter tilbakefall på førstegangsbehandling. Denne metodevurderingen gjelder pasienter som ikke har en mutasjon i BRCA-genene, og det antas at det dreier seg om omtrent 65 pasienter hvert år.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ovarialkreft for denne populasjonen behandlet med rutineovervåking har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter med ovarialkreft som har fått andregangsbehandling med platinabasert kjemoterapi blir i dag overvåket nøye for eventuelle tilbakefall, men får ingen aktiv behandling.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske studien (NOVA) viser godt at niraparib forsinker progresjon av ovarialkreft hos de aktuelle pasientene. I den kliniske studien er ikke overlevelsedataene modne nok til at det er mulig å vurdere sammenlignbar overlevelse mellom niraparib og standardbehandling. GSK har derfor sendt inn en analyse som baserer seg på at forholdet mellom PFS og OS er lik for niraparib, noe som betyr at overlevelsesevinsten antas å være den samme som observerte PFS-gevinsten i NOVA. Videre er overlevelsesevinsten for standardbehandling hentet fra en annen studie (Studie 19) for et liknende produkt (Lynparza) hos aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er rimelig å anta at det er omtrent lik effekt mellom niraparib og olaparib, men at en antagelse om at forholdet mellom PFS og OS er likt er vanskelig å validere. Det er også utfordrende å akseptere dette konkrete forholdet mellom PFS og OS på grunn av begrensede bevis fra litteraturen. Samtidig skyldes de umodne OS-dataene at pasientene lever lenge i studien, og ikke på grunn av utfordringer med studiedesignet. Legemiddelverket her ikke kunnet identifisere et bedre estimat, og velger derfor å legge firmaets antagelser til grunn. Vi vil imidlertid påpeke at det er svært stor usikkerhet knyttet til nytten i den innsendte analysen

Sikkerhet

De vanligste bivirkninger er reduksjon i røde og hvite blodceller, høyt blodtrykk, utmattelse, kvalme og oppkast.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det er svært stor usikkerhet knyttet til firmaets estimat for overlevelse.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene

Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til GSK, bortsett fra følgende:

- Ekstrapolering av OS data for rutineovervåkings-armen fra Studie 19 baseres på BRCAwt (wild type) populasjonen i stedet for ITT populasjonen.
- Bruk av like nytteverdier for det samme helsestadiet uavhengig av behandlingsarm.
- Inkludering av nyttetap forbundet med kvalme.
- Oppdaterte maks AUP priser (uten mva).

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maks AUP uten mva, med diskonterte tall, og per pasient

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 178 243	147 169	1 031 074
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 220 599
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			986 474

Merkostnad for niraparib sammenliknet med rutineovervåking ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

1,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

970 000 NOK per vunnet leveår.

Ved bruk av tilbudt LIS-pris uten mva er merkostnad for niraparib sammenliknet med rutineovervåking:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

GSK sitt basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Niraparib	Rutineovervåkning	Differanse
Totale kostnader	1 202 345	150 143	1 052 202
Totale QALYs	3,01	2,06	0,95
Totale leveår	3,91	2,85	1,06
Merkostnad per vunnet QALY			1 104 293
Merkostnad per vunnet leveår			988 777

De parameterne som er viktigst for IKER er:

- Legemiddelkostnaden for niraparib (pris)
- Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvenser av å innføre behandling med niraparib for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at om lag 65 pasienter årlig vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib.

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling vil budsjettkonsekvensene være om lag 96 millioner NOK inkl. mva i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER omtrent 1,2 millioner kr/QALY. Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for **helsenytte**, siden overlevelsesgevinsten er anslått basert på en sammenheng mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hentet fra en studie for et annet virkestoff.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 OVARIALKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV PLATINAFØLSOM, BRCA-NEGATIV OVARIEKREFT	14
1.4.1 <i>Behandling med niraparib [5]</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
3 PICO.....	19
3.1 PASIENTPOPULASJON	19
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	34
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	35
4 ØKONOMISK ANALYSE	38
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	38
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	39
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	40

4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets basecaseanalyse</i>	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	46
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....</i>	46
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	47
6	OPPSUMMERING	48
	REFERANSER.....	50
	APPENDIKS 1 SENSITIVITETSANALYSE.....	53
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	56
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	59
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	59
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	59
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	60
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	61
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	62
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	66

LOGG

Bestilling:	ID2019_107: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
Forslagstiller:	
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Zejula
Virkestoff:	Niraparib
Indikasjon:	Zejula som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.
ATC-nr:	L01XX54
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-09-2019
Klinikere kontaktet for første gang	20-02-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-09-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-02-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-02-2020
Rapport ferdigstilt:	07-04-2020
Saksbehandlingstid:	203 dager hvorav 04 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 199 dager.
Saksutredere:	David Mwaura Bjørn Oddvar Strøm Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Liv Cecilie V. Thomsen LIS ekspertgruppe onkologi

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspis
BIC	Bayesian information criterion
BRCA	Brystkreft gen
BRCAm (BRCApos/BRCA+)	Mutasjon i BRCA-genet
BRCAneg (BRCA-)	BRCA-genet uten mutasjonen
BRCAwt	BRCA wild type
ECOG	European cooperative oncology group
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Overall survival, totaloverlevelse
PFS	Progression free survival, progresjonsfri overlevelse
QALY	Quality adjusted life years, kvalitetsjustert leveår
CUA	Cost utility analyse
DCO	Datakutt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
HR	Hazard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan Meyer
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Life years gained
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PARP-hemmer	Hemmer av poly (ADP-ribose) polymerase
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator – Utfallsmål
PFS	Progresjonsfri overlevelse
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TFST	Time to first subsequent therapy
TSST	Time to second subsequent therapy
TTD	Time to treatment discontinuation

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket har tidligere vurdert niraparib til pasienter med tilbakefall av BRCA-mutert ovarialkreft [1], slik at denne rapporten er avgrenset til pasienter uten BRCA-mutasjoner. For denne populasjonen har GSK levert inn en kostnad-effektmodell hvor niraparib sammenlignes med rutineovervåkning.

1.2 OVARIALKREFT

Ovarialkreft (eggstokk-kreft) er kreft utgått fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkreft omfatter også kreft i eggleder og primær peritonealkreft (kreft i bukhinne). 55 % av svulstene er serøse, dvs. at de er væskedannende. Ovarialkreft er den mest vanlige gynekologiske kreftformen og den 6. vanligste kreftform blant kvinner i Norge og ca. 450 nye tilfeller oppdages årlig. I Norge steg forekomsten fram mot midten av 1980-tallet, men har etter dette holdt seg nokså stabilt. Ovarialkreft ses hyppigere hos kvinner som ikke har født eller har født få barn. Mange barnefødsler og p-pillebruk beskytter. En mindre del av ovarialkrefttilfellene (5-10 %) er arvelige [2], idet man i familier med ovarialkreft har funnet BRCA1- og BRCA2-genet. BRCA1 og BRCA2 er to gener som er involvert i genreparasjon, og mutasjoner i disse genene øker derfor risikoen for kreft. Kvinner med familiehistorie for bryst eller ovarialkreft og kjent BRCA-mutasjon har en kumulativ livstids risiko for å utvikle ovarialkreft på 40-50 % ved BRCA 1 og 20-30 % ved BRCA 2 sammenliknet med 2 % livstidsrisiko i den allmenne befolkningen. Gjennomsnittsalder er 59 år ved diagnosetidspunktet. Sykdommen gir lite plager i tidlige stadier og 60-70 prosent av pasientene har langt kommen sykdom med spredning utenfor eggstokkene når diagnosen stilles [3]. Sykdomsstadium ved diagnose og mengden av resttumor etter kirurgi har størst påvirkning på prognosen. Sykdommen er høygradig dersom den er i FIGO¹ stadium III eller IV. Screening av friske kvinner er ikke aktuelt i dag, med unntak av kvinner med arvelig risiko for brystkreft og eggstokkreft.

Det var 444 nye tilfeller av ovarialkreft i 2018 [4].

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Kreft i eggstokk-, eggleder-, eller bukhinne er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med tilbakefall av platinafølsom BRCA-negativ ovarialkreft. Beregningene er gjort i innsendt modell, men med

¹ The International Federation of Gynecology and Obstetrics

de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

1.4 VEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV PLATINAFØLSOM, BRCA-NEGATIV OVARIEKREFT

1.4.1 Behandling med niraparib [5]

- Indikasjon
Niraparib er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. Denne metodevurderingen gjelder subgruppen av pasienter med BRCA-negativ sykdom.
- Virkningsmekanisme
Niraparib er en hemmer av poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-enzymene PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Studier *in vitro* har vist at niraparib-indusert cytotoksitet kan involvere hemming av PARPs enzymatiske aktivitet og økt dannelse av PARP-DNA-komplekser som resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød. Økt niraparib-indusert cytotoksitet ble observert i tumorcellelinjer med eller uten mangler i *BRCA (BReast CAncer) 1 og 2*-tumorsuppressorgenene. I ortotope xenograft-tumorer fra pasienter med høygradig serøs ovarialkreft dyrket i mus, er niraparib påvist å redusere tumorvekst i BRCA 1 og 2-mutant, BRCA-villtype, men med homolog rekombinasjonsdefekt (HRD), og i tumorer av BRCA-villtype og uten påviselig HRD.
- Dosering
Anbefalt dose er 300 mg daglig (tre 100 mg kapsler) tatt én gang daglig.

Det er anbefalt å fortsette behandlingen frem til sykdomsprogresjon.

Dersom pasientene opplever alvorlige bivirkninger, anbefales det som regel først å avbryte behandlingen (i høyst 28 sammenhengende dager) for å la pasienten restitueres fra bivirkningen, og deretter starte på nytt med samme dose. Hvis bivirkningen vender tilbake, er dosereduksjon anbefalt. Hvis bivirkninger vedvarer etter et avbrudd på 28 dager, anbefales det å seponere niraparib. Hvis bivirkninger ikke er håndterbare med denne strategien med doseavbrudd og -reduksjon, anbefales det å seponere niraparib.

Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger. Anbefalte første dosereduksjon er fra tre kapsler daglig (300 mg) til to kapsler daglig (200 mg). Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan en andre dosereduksjon fra to kapsler daglig (200 mg) til én kapsel daglig (100 mg) gjøres.

- Bivirkninger
I den pivotale studien ENGOT-OV16 opplevde $\geq 10\%$ av pasientene som fikk niraparib som monoterapi følgende bivirkninger: kvalme, trombocytopeni, fatigue/asteni, anemi, konstipasjon,

brekninger, magesmerter, nøyтроpeni, insomni, hodepine, nedsatt appetitt, nasofaryngitt, diaré, dyspné, hypertensjon, dyspepsi, ryggsmertor, svimmelhet, hoste, urinveisinfeksjon, artralgi, palpitasjoner og dysgeusi.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Primær behandling består av kirurgi, hvor formålet er å fjerne alt svulstvev. Ved avansert ovarialkreft (stadium II – IV) er standardbehandlingen maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av kjemoterapi. Det tilstrebes ingen resttumor. Kjemoterapi bør startes så snart pasienten er restituert etter kirurgi. Platinabasert kjemoterapi er standard, og forskjellige regimer er i bruk. Standard kombinasjonsbehandling består av karboplatin (AUC = 5) og paklitaksel (175 mg/m²) gitt som 6 kurer med 3 ukers intervall. Pasienter med sykdom i FIGO stadium IIIC og IV regnes som høyrisikopasienter, og handlingsprogrammet anbefaler at vedlikeholdsbehandling med bevacizumab over 12 – 15 måneder gis til en gruppe av disse begrenset ved stadium IIIC med resttumor etter operasjon, samt stadium IV. For andre pasienter anbefales det ikke annen medikamentell behandling enn kjemoterapi.

Ved **tilbakefall/residiv** anbefales ny vurdering av om kirurgi er indisert. Pasienten regnes som platinasensitiv dersom det har gått ≥ 6 måneder siden avsluttet platinabehandling. Gjentatt behandling med platinabasert kombinasjonskjemoterapi er da standarden.

Det gis i dag ikke vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi til disse pasientene med platinafølsom ovarialkreft uten mutasjoner i BRCA-genene (såkalt BRCA villtype eller BRCA-negativ), og i klinisk praksis følger man opp pasienten med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom, en såkalt «vente og se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling.

1.4.3 Komparator

Niraparib monoterapi skal gis som vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi. Ifølge klinikere er ingen vedlikeholdsbehandling (altså rutineovervåking/ «vent og se») det alternativet som i størst grad vil erstattes av niraparib i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med hva GSK har valgt som komparator i sitt basecase.

Legemiddelverket mener derfor at relevant komparator for denne metodevurderingen er rutineovervåking.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ble sendt inn for å vise effekt av niraparib i denne populasjonen er den samme som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelsen. Niraparib fikk markedsføringstillatelse i november 2017.

NOVA (PR-30-5011-C eller ENGOT-OV16) [6] var en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie som sammenlignet vedlikeholdsbehandling med niraparib med placebo hos pasienter med platinafølsom ovarialkreft. Pasienter med og uten BRCA-mutasjoner ble behandlet som to uavhengige kohorter og pasientene ble randomisert uavhengig av hverandre til hver kohort. Den første pasienten ble inkludert i august 2013, og dataene i denne analysen ble hentet ut i mai 2016. Studien pågår fortsatt, og det er ventet en ny analyse i slutten av 2020.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
NOVA (ENGOT-OVA16) [6, 7]	Pasienter med platinafølsom høygradig ovarialkreft med tilbakefall som hadde fått minst 2 platinabaserte kjemoterapikurer, og som hadde var i respons på sin siste kjemoterapikur	Niraparib 300mg daglig	Placebo	Progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av en uavhengig komite etter RECIST 1.1 kriteriene.	Tid til første etterfølgende behandling (TFST), Kjemoterapifritt intervall (CFI), Tid til andre etterfølgende behandling (TSST), Pasient rapporterte utfallsmål (PRO) inkludert EQ-5D-5L, PFS2, OS
Studie 19 [8, 9]	Pasienter med platinafølsom høygradig ovarialkreft med tilbakefall som hadde fått minst 2 platinabaserte kjemoterapikurer, og som var i respons på sin siste kjemoterapikur	Olaparib kapsler 400 mg daglig	Placebo	Progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av utprøver etter RECIST 1.0-kriteriene. PFS ble ikke fulgt etter uke 60.	Tid til progresjon etter RECIST eller basert på CA125-nivå Sykdomskontrollrate Endring i svulststørrelse etter 12 uker og 24 uker Livskvalitet (FACT og FOSI) OS

Studier som pågår

Det pågår flere studier for bruk av niraparib i andre indikasjoner, blant annet lungekreft, brystkreft og prostatakreft. I tillegg foregår det studier for bruk av niraparib hos pasienter med ovarialkreft som responderer på sin første kjemoterapi, og studier på kombinasjon med immunterapi.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte analysen baserer seg på en undergruppe (BRCA-negative pasienter) fra studien som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse. Studien er direkte sammenlignende og ingen vedlikeholdsbehandling (tilsvarende «vent og se», jfr. kapittel 1.4) er komparator. NOVA studien var dobbeltblindet, noe som reduserer faren for bias av subjektive endepunkter. Studien hadde uavhengige kohorter for BRCA-positive og BRCA-negative pasienter, og dataene ble vurdert separat. Endepunktene i studien vurderes som relevante og PFS er tilstrekkelige modne til å analysere. Data for OS er så umodne at det er vanskelig å vurdere effekten på OS basert på NOVA-studien. Dette gjør at dataene ikke er tilstrekkelig robuste til å inngå i analysen. Siden fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet har Legemiddelverket valgt å bruke eksterne data fra Studie 19 for olaparib for OS i denne analysen, i påvente av modne OS data fra NOVA. Det er ventet en oppdatert analyse av NOVA-studien i slutten av 2020, og denne analysen vil kunne gi bedre estimater for vurdering av overlevelse.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Niraparib vil i norsk klinisk praksis bli brukt i henhold til indikasjon, altså hos voksne kvinner med høygradig ovarialkreft som har fått respons på andregangs behandling med platinabasert kjemoterapi, etter å ha hatt progresjon på førstegangs behandling etter mer enn 6 måneder. For denne metodevurderingen er det behandling av pasienter uten mutasjoner i BRCA som er aktuelt.

Pasienter med FIGO-stadium IV, og en del pasienter med FIGO-stadium IIIc, vil i tillegg ha fått bevacizumab i første linje dersom retningslinjene følges [10].

Median alder for alle kvinner med ovarialkreft var i Norge 68 år i 2018, gjennomsnittsalderen var noe lavere [11].

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra den kliniske studien er oppsummert i Tabell 4. Pasientene som er aktuelle for denne metodevurderingen er pasienter uten BRCA-mutasjoner.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Pasientkarakteristika fra NOVA-studien [7]

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Germline <i>BRCA</i> Mutation		No Germline <i>BRCA</i> Mutation	
	Niraparib (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparib (N=234)	Placebo (N=116)
Median age (range) — yr	57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status — no. (%)				
0	91 (65.9)	48 (73.8)	160 (68.4)	78 (67.2)
1	47 (34.1)	17 (26.2)	74 (31.6)	38 (32.8)
Cancer stage — no. (%)†				
I or II	23 (16.7)	10 (15.4)	22 (9.4)	5 (4.3)
III	95 (68.8)	46 (70.8)	173 (73.9)	86 (74.1)
IV	20 (14.5)	9 (13.8)	38 (16.2)	24 (20.7)
Time to progression after penultimate platinum therapy — no. (%)				
6 to <12 mo	54 (39.1)	26 (40.0)	90 (38.5)	44 (37.9)
≥12 mo	84 (60.9)	39 (60.0)	144 (61.5)	72 (62.1)
Best response to most recent platinum therapy — no. (%)				
Complete	71 (51.4)	33 (50.8)	117 (50.0)	60 (51.7)
Partial	67 (48.6)	32 (49.2)	117 (50.0)	56 (48.3)
Previous bevacizumab use — no. (%)	33 (23.9)	17 (26.2)	62 (26.5)	30 (25.9)
Germline <i>BRCA</i> mutation — no. (%)				
<i>BRCA1</i>	85 (61.6)	43 (66.2)	NA	NA
<i>BRCA2</i>	51 (37.0)	18 (27.7)	NA	NA
<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> rearrangement, or both	9 (6.5)	4 (6.2)	NA	NA
Previous lines of chemotherapy — no. (%)‡				
1	1 (0.7)	0	0	0
2	70 (50.7)	30 (46.2)	155 (66.2)	77 (66.4)
≥3	67 (48.6)	35 (53.8)	79 (33.8)	38 (32.8)

* There were no significant differences between the niraparib group and the placebo group. NA denotes not applicable.

† Staging was performed with the use of the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to staging were not available for one patient in the placebo group, and one patient in the niraparib group had stage 0 disease at the time of diagnosis.

‡ Among the patients without a germline *BRCA* mutation, data with respect to previous lines of therapy were not available for one patient in the placebo group.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte modellen er populasjonen basert på pasientene uten *BRCA*-mutasjoner fra NOVA-studien. Ved modellstart er de *BRCA*-negative pasientene 63 år slik som i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at populasjonen fra NOVA-studien gjenspeiler populasjonen i norsk klinisk praksis på en akseptabel måte. Basert på data fra studien og Kreftregisteret antar Legemiddelverket at en gjennomsnittsalder på 63 år er sannsynlig. Dette er en del lavere enn det som er observert i

Kreftregisteret, men Legemiddelverket antar at pasientene som er friske nok til å tolerere to runder med platinabasert kjemoterapi vil være yngre enn gjennomsnittet.

Legemiddelverket godtar innsendt pasientpopulasjon.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasienter som skal behandles med niraparib vil bli behandlet som beskrevet i den godkjente preparatomtalen [5]. Dette innebærer en startdose på 300 mg daglig, men at pasientene kan redusere dosen inntil 2 ganger (først til 200 mg daglig, deretter til 100 mg daglig), dersom de opplever uakseptable bivirkninger.

Behandlingen skal seponeres ved uakseptabel toksisitet, inkludert hos pasienter som opplever uakseptable bivirkninger på 100 mg og pasienter hvor bivirkningene ikke går over i løpet av 28 dager, eller ved progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I NOVA-studien startet alle pasientene med 300 mg daglig. Pasienter som fikk uakseptable bivirkninger kunne redusere dosen etter samme skjema som beskrevet i produktomtalen. De fleste pasientene (68,9 %) reduserte dosen på grunn av bivirkninger i løpet av studien. I studien gikk gjennomsnittlig dose per syklus ned de første 5 syklusene, før den nådde et platå. Gjennomsnittlig dosering i hver syklus er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Gjennomsnittlig dosering for hver syklus. Hentet fra innsendt dokumentasjon.

Table 11: Mean dose per day per cycle for non-gBRCAmut

Cycle	Non-gBRCAmut	
	Mean daily dose (mg)	N
1	300.00	231
2	250.72	207
3	227.32	194
4	206.21	177
5+	197.26	912

En amerikansk studie basert på utleveringer fra apotek, fant også en gjennomsnittlig dosering på rundt 200 mg per dag i klinisk praksis [12].

I den kliniske studien fikk pasientene behandling med niraparib i median 9,3 måneder.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte modellen er doseintensiteten som i Tabell 5. Behandlingsvarighet er fremskrevet basert på observert behandlingslengde.

Legemiddelverkets vurdering

Doseringen, og reglene for reduksjon av dose i den kliniske studien tilsvarer det som er beskrevet i den godkjente preparatomtalen. Legemiddelverket antar at man i norsk klinisk praksis vil behandle BRCA-negative pasienter i tråd med preparatomtalen til niraparib. Legemiddelverket godtar også doseintensiteten fra studien samt firmaets framskriving av behandlingsslengde - for en nøyere diskusjon av dette, se kapittel 3.4.

3.3 KOMPARATOR**Norsk klinisk praksis**

Pasienter med tilbakefall av platinasensitiv ovarial kreft og som ikke har BRCA mutasjon har per i dag ingen standard vedlikeholdsbehandling ved tilbakefall. Ved platinasensitiv førstegangs residiv har retningslinjer til nå indikert ny platinabasert kjemoterapi etterfulgt av «vent og se»/rutineovervåkning [10].

Legemiddelverkets antar derfor at rutineovervåkning (tilsvarende placebo i den kliniske studien) vil være det mest reelle behandlingsalternativ til vedlikeholdsbehandling med niraparib monoterapi etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for residiverende ovarialkreft.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte kliniske studien fikk pasientene placebo, i tillegg til at de ble monitorert med tanke på sykdomsutvikling.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen er placeboarmen fra studien benyttet som komparator. Det er ingen spesifikke legemiddelkostnader knyttet til denne behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

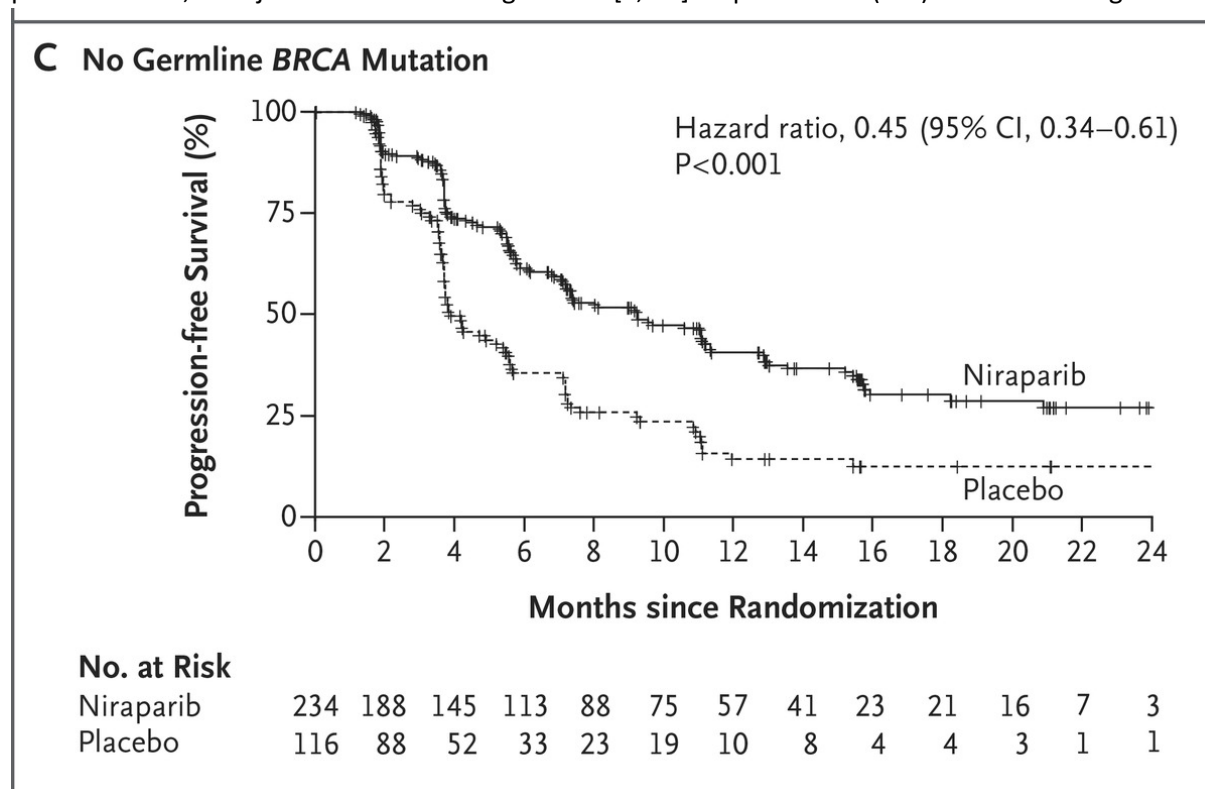
Legemiddelverket antar at pasienter med platinafølsom ovarialkreft uten BRCA-mutasjoner i klinisk praksis ikke vil få aktiv behandling mellom platinakurene, men vil overvåkes for progresjon, og at dette vil tilsvare placeboarmen i studien.

Legemiddelverket godtar modelleringen av komparator.

3.4 UTFALLSMÅL**3.4.1 Effekt****Innsendt klinisk dokumentasjon**

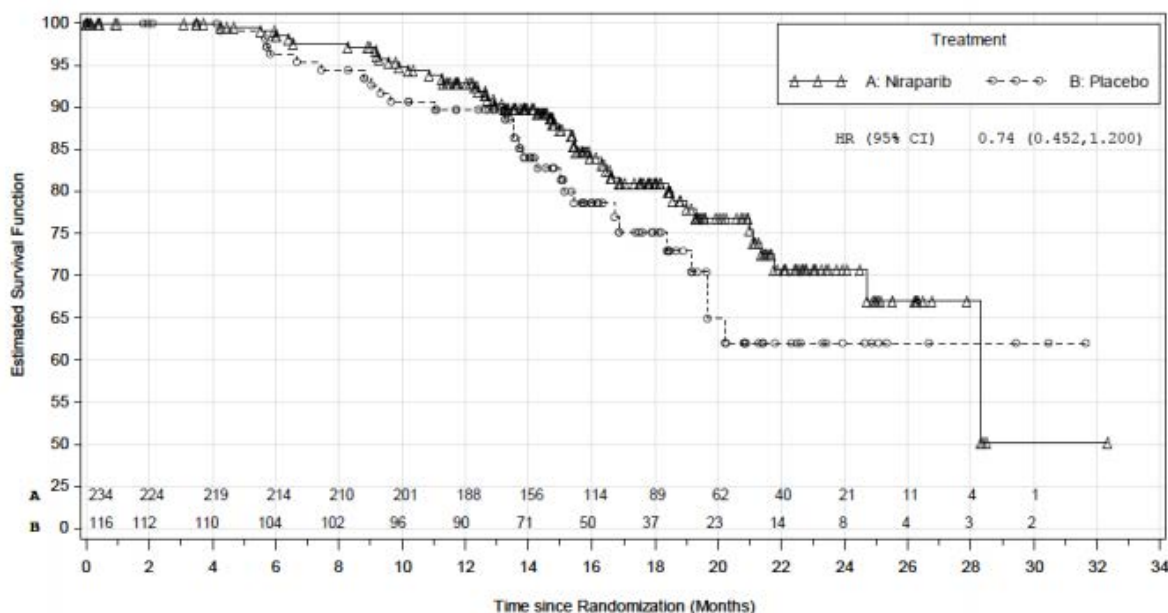
Det primære endepunktet i den kliniske studien var progresjonsfri overlevelse. PFS var i studien definert som tiden fra randomisering til første progresjon eller død, vurdert av en uavhengig komite etter RECIST

v.1.1 kriteriene. Median PFS var 9,3 måneder i niraparibarmen, sammenlignet med 3,9 måneder i placeboarmen, forskjellen var statistisk signifikant [7, 13]. Kaplan-Meier (KM) data er vist i Figur 1.



Figur 1 Kaplan-Meier plot av progresjonsfri overlevelse i NOVA-studien, Vurdert av en uavhengig komité [7].

Ved data «cut off» for primær analyse for PFS, som er det som ligger til grunn for helseøkonomiske analysen, var 44 av 234 (19 %) pasienter i niraparibarmen og 27 av 116 (23 %) pasientene i placeboarmen døde, f. KM plottet er vist i Figur 2.



Figur 2 Totaloverlevelse hos pasienter uten BRCA-mutasjoner fra NOVA-studien. Merk at y-aksen ikke er lineær [13].

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK har sendt inn en «partitioned survival» modell der modellering av PFS, OS og tid til opphør av vedlikeholdsbehandling med niraparib (TTD) ble framskrevet over tidshorisonten. Framskriving av PFS og TTD var basert på PFS og TTD KM data per behandlingsarm fra NOVA for ikke-BRCA-muterte pasienter. TTD ble ekstrapolert uavhengig av PFS. Totaloverlevelse (OS) for rutineovervåkning ble hentet fra ITT-populasjon i Studie 19 (en studie gjort med PARP-hemmeren olaparib), mens behandlingseffekten av niraparib på OS var basert på PFS gevinsten fra NOVA. Korrelasjonen mellom PFS og OS ble etablert basert på data for BRCA-negative pasienter fra studie 19.

Hvor mye av PFS fordelten fra NOVA blir overført til OS fordelten påvirker i stor grad den relative effekten av niraparib sammenlignet med rutineovervåkning, og dermed kostnadseffektiviteten av niraparib. GSK har valgt et 1:1-forhold i sin basecase, altså at 1 måneds PFS-gevinst gir 1 måneds OS-gevinst.

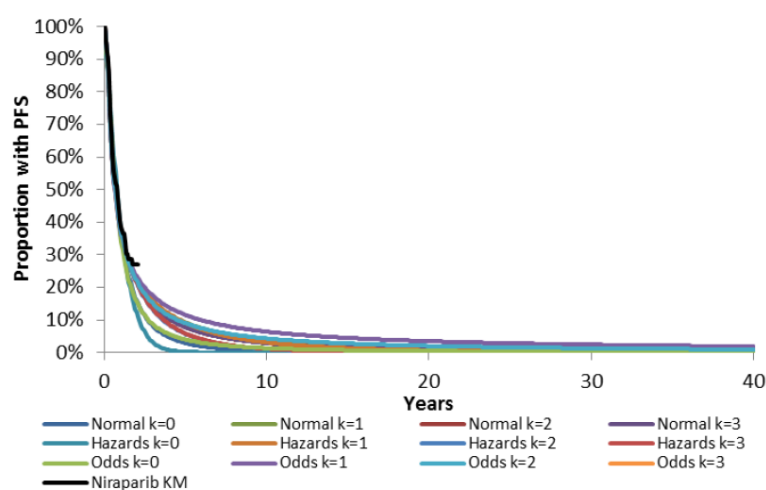
PFS ekstrapolering

PFS KM data fra niraparibarmen og vent og se-armen ble hentet fra NOVA (ikke-gBRCAmut). Standard parametriske funksjoner og 12 splinefunksjoner ble tilpasset KM data slik at effekten kunne ekstrapoleres utover NOVAs oppfølgningstid.

Den mest passende fordelingen for begge behandlingsarmene ble valgt ved å ta i betraktning klinisk plausibilitet, statistisk passform (Akaike informasjonskriterium [AIC]) og visuell inspeksjon. Klinisk plausibilitet ble vurdert basert på andelen pasienter som var progresjonsfri etter 5 og 10 år.

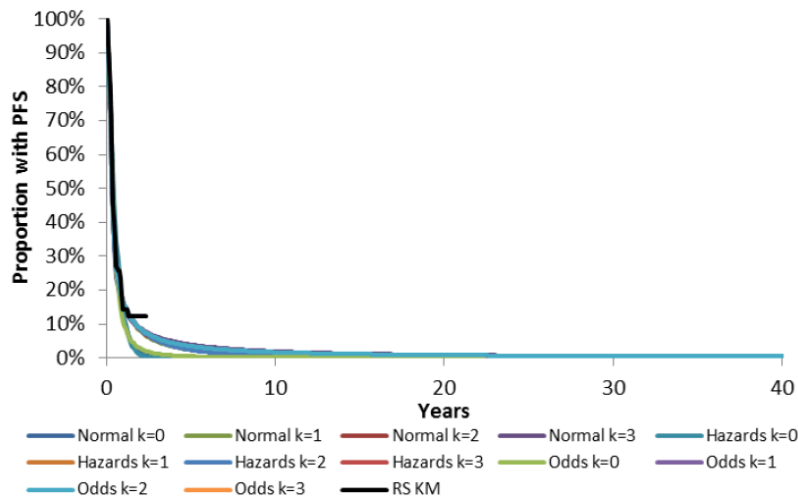
Splinefunksjoner ble i GSKs analyse ansett som mer passende enn standard parametriske funksjoner. Følgende 12 fleksible spline-modeller ble tilpasset pasientnivådata for PFS fra NOVA: Hasarder, knuter (k) = 0, 1, 2, 3; Odds, k = 0, 1, 2, 3; og Normal k = 0, 1, 2, 3 [14].

Splinefunksjon (Normal, k = 3) hadde den laveste totale AIC-summen for niraparib- og rutineovervåknings-armene. Imidlertid ble andelen av niraparib pasienter som var levende og progresjonsfri etter 5 år (7,99%) vurdert som for lav i forhold til kliniske data som var tilgjengelig fra Studie 19 etter 5 år; nemlig 14% [15]. Splinefunksjon (Normal, k = 1) hadde den nest laveste totale AIC-poengsummen for niraparib- og rutineovervåknings-armene. Andelen niraparib pasienter som er i live og uten progresjon for Normal k = 1 splinekurve var 9,38% etter 5 år og 3,98% etter 10 år. Disse anslagene er mer i tråd med resultatene for olaparib fra Studie 19. Figur 3 og Figur 4 viser passformen av en splinefunksjon (Normal, k =1) til KM data for niraparib og RT. Ifølge klinikerne som GSK har kontaktet, er det ingen grunn til å anta at niraparib ville være mindre effektivt enn olaparib i klinisk praksis, og derfor ble spline Normal k = 1 kurve modellert som GSK sitt basecase. Ved å bruke denne funksjonen ble gjennomsnittlig PFS beregnet til henholdsvis 2,06 og 0,83 år for niraparib og rutineovervåkning, basert på området under kurven (AUC) ved bruk av trapesregelen. Gjennomsnittlig forskjell i PFS var 1,32 år.



Abbreviation: k – knots; KM- Kaplan-Meier; PFS – progression-free survival

Figur 3 Fleksible distribusjoner og KM for niraparib PFS, ikke-gBRCAmut populasjon



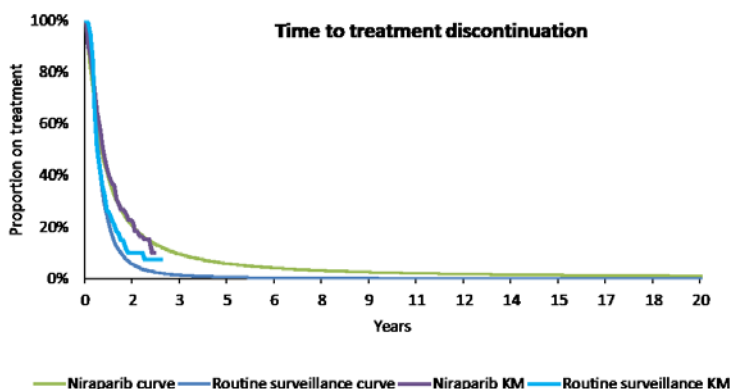
Abbreviation: k – knots; KM- Kaplan-Meier; PFS – progression-free survival

Figur 4 Fleksible distribusjoner og KM for rutineovervåknings PFS, ikke-gBRCAmut populasjon.

Tid på vedlikeholdsbehandling

For å ekstrapolere TTD over en levetidshorisont og oppnå gjennomsnittlig tid på vedlikeholdsbehandling (TOMT) for hver behandling, ble seks standard parametriske fordelinger montert til KM data fra hver behandlingsarm.

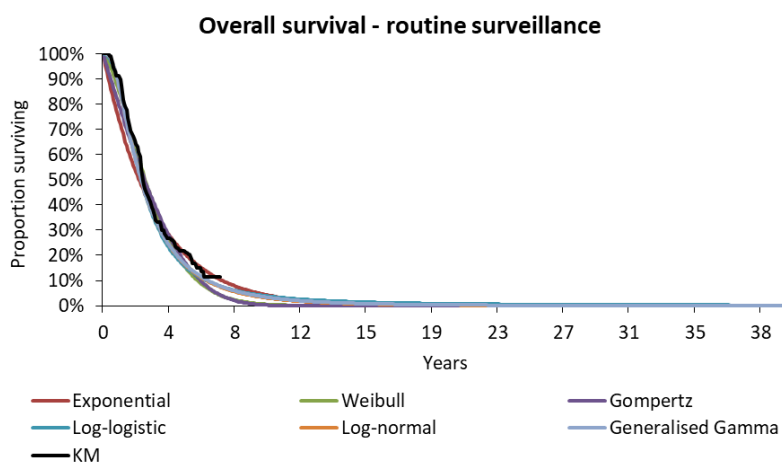
Gompertz- og log logistisk-fordelingen hadde den beste matematiske passformen for henholdsvis niraparib og vent og se. For å unngå å bruke forskjellige funksjoner for de ulike behandlingsarmen ble de totale AIC- og BIC-poengsummene brukt til å informere valg av kurve. Log logistisk-distribusjonen ga best passform og ble valgt i basecase (Figur 5). TTD ble satt til null etter 20 år for å sikre at ingen pasienter fikk vedlikeholdsbehandling utover dette tidspunktet.



Figur 5 Log logistisk distribusjon med en maksimal behandlingslengde på 20 år for TTD KM data fra NOVA, ikke-gBRCAmut populasjon

OS ekstrapolering

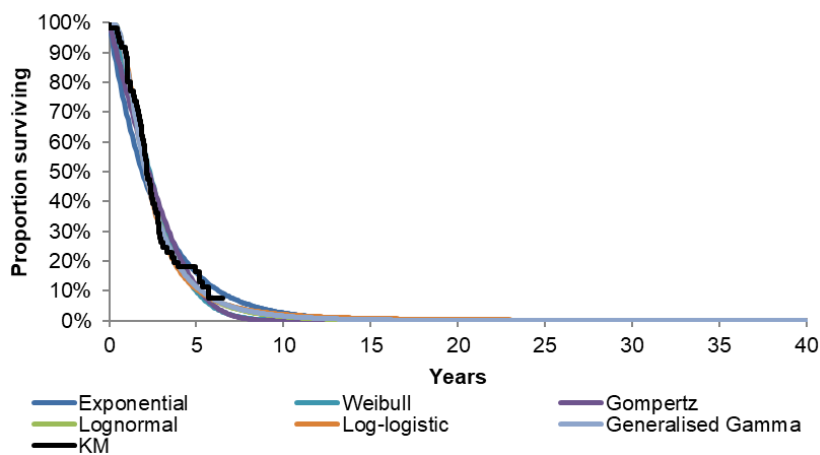
Siden OS data fra NOVA studien var umodne (20% av pasientene døde ved siste datakutt), ble OS KM data for vent og se ITT-populasjonen i Studie 19 digitalisert (basert på [8]), ved hjelp av «GetData Graph Digitizer». For å ekstrapolere OS over en levetidshorisont og oppnå gjennomsnittlig OS for vent-og-se-armen ble standard parametriske fordelinger montert til KM data for rutineovervåkingsarmen (Figur 6). Log normal-fordelingen ble valgt basert på den beste visuelle og matematiske passformen.



Figur 6 Parametriske funksjoner tilpasset OS KM data for RS fra Studie 19, ITT populasjon.

Gjennomsnittlig OS for vent og se ble beregnet til 3,02 år basert på ekstrapolering av digitaliserte KM data fra ITT populasjonen i Studie 19 [8].

På forespørsel fra Legemiddelverket sendte GSK parametrisering av KM data for rutineovervåkning for BRCAwt-populasjonen (BRCA villtype, en undergruppe av ikke-gBRCAmut populasjonen som dekker de fleste pasientene) fra studie 19 [8]. Log normal-fordelingen ble her valgt av GSK basert på den beste visuelle og matematiske passformen (Figur 7). Gjennomsnittlig OS for rutineovervåkning i denne populasjonen ble beregnet til 2,71 år.



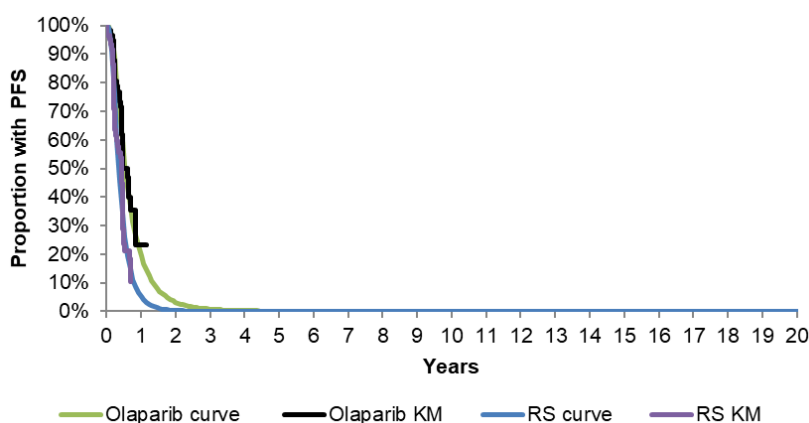
Figur 7 Parametriske funksjoner tilpasset OS KM data for RS fra Studie 19, BRCAwt populasjon.

PFS: OS forhold

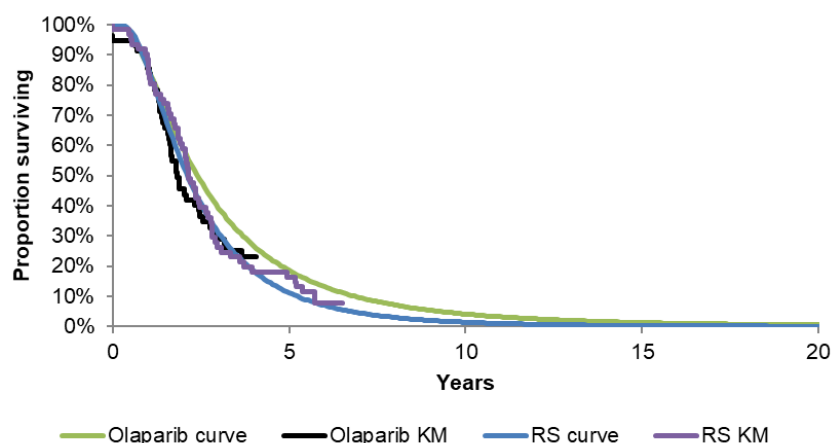
Langsiktige OS anslag for niraparib ble modellert ved å korrelere den absolutte behandlingseffekten av niraparib på BICR-vurdert PFS (målt ved RECIST v1,1) i ikke-BRCAmut populasjonen fra NOVA, til gjennomsnittlig OS ekstrapolert med log normal for vent og se-armen i Studie 19 (ITT populasjon). Den absolutte behandlingseffekten i Studie 19 var basert på en gjennomsnittlig utprøvervurdert PFS fordel (målt ved RECIST v1,0) på 1,23 år som ekstrapolert med splinefunksjonen (Normal, $k = 1$). Det ble antatt et forhold 1: 1 mellom PFS fordel og OS fordel for basecase. Gjennomsnittlig OS for niraparib ble beregnet til 4,25 år ($3,02 + 1 * 1,23$, jfr. at gjennomsnittlig OS for vent og se ble beregnet til 3,02 år basert på ekstrapolering av digitaliserte KM data fra ITT populasjonen i Studie 19).

GSK støttet antagelser for størrelsen på et PFS:OS forhold i NOVA studien med resultatene fra Studie 19. PFS og OS kurver for olaparib og vent og se-armen fra Studie 19 [8] ble digitalisert separat for ITT og BRCAmut populasjonene. Effekten ble deretter ekstrapolert utover studiens oppfølgingstid. Den beregnede ratioen av en gjennomsnittlig OS fordel over PFS fordel var 2,23 (3,40 for begrenset gjennomsnitt, *restricted mean*) for BRCAmut populasjonen og 2,24 (4,63 for begrenset gjennomsnitt) for ITT populasjonen. GSK har derfor hevdet at et 1:2 forhold mellom PFS fordel og OS fordel ville være sannsynlig.

På forespørsel ga GSK en relevant analyse av PFS:OS forhold basert på BRCAwt populasjonen fra Studie 19 [8, 16]. Log normal funksjon ble valgt for PFS og OS ekstrapolering basert på den beste matematiske og visuelle passformen. Imidlertid antyder den lange halen av log normal for PFS at pasienter kan være progresjonsfrie utover 40 år. Etter råd fra en klinisk ekspert ble dette ansett for å være klinisk urealistisk, og derfor ble distribusjonen begrenset til anbefalte 20 år slik at pasienter ikke kunne være progresjonsfri etter 20 år. I tillegg ble en regel anvendt slik at andelen pasienter som er progresjonsfrie ikke kan være større enn andelen pasienter i live på noe tidspunkt. Parametrisering av PFS og OS KM kurver fra BRCAwt populasjonen i Studie 19 er presentert i Figur 8 og Figur 9.



Figur 8 Etablere PFS:OS forhold: PFS KM og log normal distribusjon med 20 års cap for olaparib og vent og se-armen, BRCAwt populasjon fra Studie 19 [16].



Figur 9 Etablere PFS:OS forhold: OS KM og log normal distribusjon for olaparib og RS, BRCAwt-populasjon fra Studie 19 [8].

Det begrenset gjennomsnittet «restricted mean» for OS fra KM data for olaparib og vent-og-se var henholdsvis 2,81 år og 2,56 år i BRCAwt-populasjonen. Det begrensede gjennomsnittet «restricted mean» for PFS fra KM data fra olaparib og vent-og-se armene var henholdsvis 0,62 år og 0,42 år. De resulterende gjennomsnittsforskjellene var henholdsvis 0,25 og 0,19 år for OS og PFS. Ved å bruke disse dataene kan man beregne at gjennomsnittlig OS fordel er 1,29 ($0,25 / 0,19$) ganger gjennomsnittlig PFS fordel (begrenset gjennomsnitt basert på KM-data) (Tabell 6).

Tabell 6 PFS:OS forhold basert på gjennomsnittlig OS og PFS forskjell mellom armer (dvs. fordel) fra Studie 19, BRCAwt populasjon

	Routine surveillance	Olaparib	Difference	Mean OS difference / Mean PFS difference
Kaplan Meier data				
Restricted mean PFS	0.42	0.62	0.19	1.29
Restricted mean OS	2.56	2.81	0.25	
Lognormal fitted parametric distribution				
Mean PFS	0.44	0.70	0.26	2.44
Mean OS	2.71	3.36	0.64	

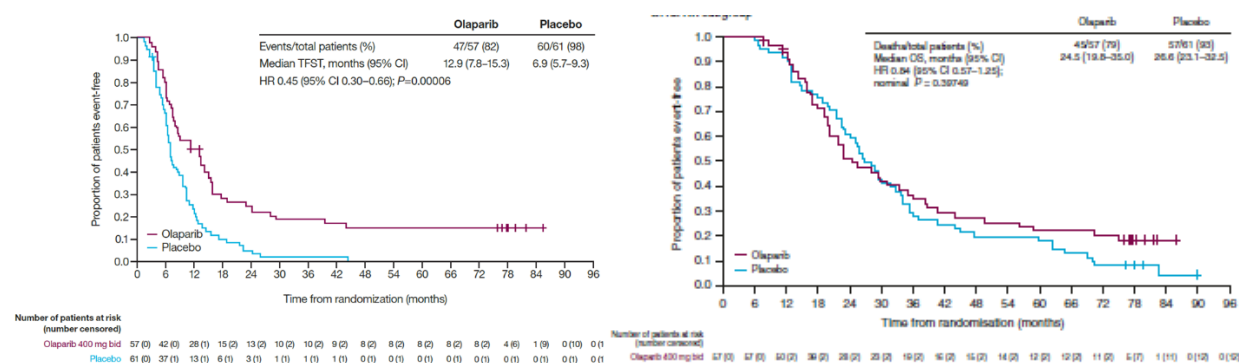
Legemiddelverkets vurdering

Sammenligning av Studie 19 og NOVA

GSK bruker resultatene fra Studie 19 for å validere langsiktige PFS ekstrapolasjoner for niraparib i den økonomiske modellen. Vent-og-se data fra Studie 19 basert på ITT populasjonen brukes også direkte i modellen som en erstatning for vent-og-se OS data fra NOVA.

Studie 19 var en fase II randomisert, dobbeltblind multisenterstudie for å vurdere effekten av olaparib (400 mg to ganger daglig) i behandlingen av pasienter med platinasensitiv eggstokkreft med høy grad med tilbakefall etter behandling med to eller flere platinaholdige kurer. Olaparib er, som niraparib, en PARP-hemmer.

I den nyeste publikasjonen av Studie 19 ble resultater for tid til første påfølgende behandling (TFST, 87% modne data, median oppfølging 77,4 måneder, ITT) og OS (79% modne data (210 dødsfall fra 265 pasienter, ITT), med en median oppfølging på 78,0 måneder) for BRCAwt populasjonen presentert [9]. Siden ingen tumorvurderinger ble utført i Studie 19 etter primær DCO (30. juni 2010), mente GSK at TFST representerer et rimelig langtids surrogat for PFS, som ble analysert med en median på 5,6 måneders oppfølging. Resultatene for TFST og OS for BRCAwt befolkningen er presentert Figur 10. TFST (betraktet som et surrogat for PFS av forfatterne), venstre, og OS for olaparib og RT fra Studie 19, høyre, BRCAwt populasjon, datakutt 8. mai 2016



Figur 10 TFST (betraktet som et surrogat for PFS av forfatterne), venstre, og OS for olaparib og rutineovervåking fra Studie 19, høyre, BRCAwt populasjon, datakutt 8. mai 2016 [9]

Likheten av studiedesign i Studie 19 og NOVA har tidligere vært evaluert av Legemiddelverket for pasienter med mutasjoner i BRCA-genet [1]. Legemiddelverket mente at det er noen viktige forskjeller i PFS definisjonen og vurderingstiden, men at de ikke har identifisert noen klar retning i skjevheten mellom studiene. I NOVA ble PFS vurdert av en uavhengig komité og alle radiologiske og kliniske progresjonshendelser, bestemt av RECIST v1.1 og kliniske kriterier, dvs. økning i CA-125 med bekreftet respons ved annen test, f.eks. ultralyd eller kliniske symptomer, og dødsfall ble inkludert. I Studie 19 ble PFS vurdert av utprøver etter RECIST 1.0-kriterier og bare radiologiske hendelser og død ble vurdert. Vurderingsintervallene var lengre i Studie 19 (24-ukers intervaller etter uke 60) enn i NOVA (12-ukers intervall etter uke 56).

AstraZeneca, produsenten av olaparib, har publisert en indirekte behandlingssammenligning (ITC) av olaparib versus niraparib hos pasienter med platinasensitiv, tilbakefall, ikke-kimbane BRCA-mutert (gBRCAm) eggstokkreft [17]. Pasientegenskaper ved inkludering var generelt sammenlignbare på tvers av

studiene, bortsett fra forskjeller i andelen pasienter med ECOG PS 0 eller 1 (Tabell 7). Denne indirekte sammenligningen viste ingen signifikant forskjell i PFS eller TFST mellom olaparib og niraparib kapsler som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ikke-BRCAMut, etter respons til cellegift.

Tabell 7 Demografiske egenskaper hos pasienter med ikke-gBRCAMut inkludert i NOVA og Studie19.

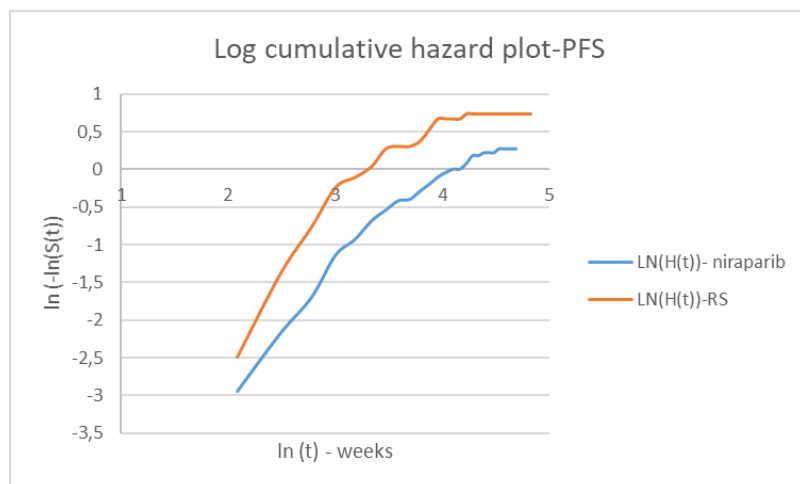
Characteristics	NOVA		Study 19	
	Niraparib	Placebo	Olaparib	Placebo
N	234	116	50	64
Median age (yrs)	63	61	60.5	62
ECOG performance status, n (%)				
0	160 (68.4)	78 (67.2)	41 (82)	48 (75)
1	74 (31.6)	38 (32.8)	8 (16)	14 (21.9)
Platinum sensitive, n (%)				
Partial	90 (38.5)	44 (37.9)	18 (36)	23 (35.9)
Full	144 (61.5)	72 (62.1)	32 (64)	41 (64.1)
Best response to most recent previous therapy, n (%)				
Complete	117 (50)	60 (51.7)	17 (34)	30 (46.9)
Partial	117 (50)	56 (48.3)	33 (66)	34 (53.1)
Previous lines of chemotherapy, n (%)				
2	155 (66.2)	77 (66.4)	26 (52)*	35 (54.7)*
>3	79 (33.8)	38 (32.8)	24 (48)	29 (45.3)

N, number of evaluable patients; n, number of patients with outcome; yrs, years
The pink colour indicates differences in trial population across the two trials.
*Proportion of patients with <3 previous lines of chemotherapy.

Legemiddelverket mener at det bør benyttes data fra studier på aktuelt virkestoff når det gjelder måling av effekt samt ekstrapolering. Gitt diskusjonen over og i kapitel 6 om likheten i virkemekanismen, studieutforming, pasientkarakteristika og ITC resultatene, velger Legemiddelverket å akseptere likevel bruk av langtidsdata fra studie 19 i modellen.

PFS ekstrapolering

GSK har inkludert et utvalg av syv standard parametriske funksjoner og 12 splinefunksjoner for ekstrapolering av PFS i den helseøkonomiske modellen. Bruken av splinefunksjoner kan være berettiget hvis log kumulativ hasard plottet vs. logaritmen av tid ikke viser en rett linje. Legemiddelverket har transformert KM overlevelseshdata fra NOVA og inspisert linearitet av kurvene. Som Figur 11 viser er kurvene ikke rette, og bruken av splinefunksjoner kan være berettiget.



Figur 11 Log kumulativ hasard plot av PFS KM data fra NOVA.

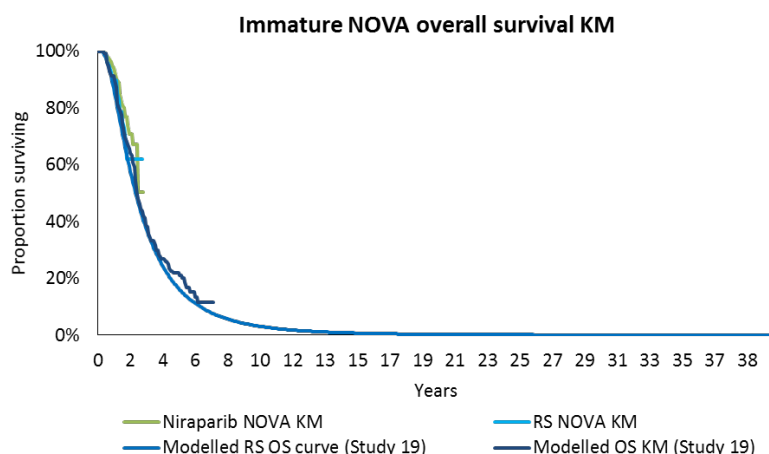
GSK valgte en splinefunksjon med 1 knute i normal skala for basecase. Legemiddelverket er enig i at anvendelsen av denne splinefunksjonen på PFS KM data ga en god matematisk passform og de langsiktige anslagene var klinisk sannsynlige.

TTD ekstrapolering

GSK valgte log logistisk for begge behandlingsarmer på grunn av den beste totale AIC- og BIC-matematiske passformen. Fordelingen passer niraparibarmen godt, men undervurderer KM kurven for vent-og-se-armen. Ingen av de resterende 5 standard parametriske funksjonene gir bedre passform. GSK har ikke gitt et bredere utvalg av parametriske kurver for TTD, men siden det ikke påløper egne legemiddelkostnader i vent-og-se-armen, vil ikke denne parameteren påvirke resultatene i stor grad. Legemiddelverket godtar valget av log logistisk for begge behandlingsarmer.

OS ekstrapolering

Legemiddelverket er enig i at OS data fra NOVA var for umodne og oppfølgingstiden var for kort til å kunne brukes til langsiktige anslag av effekt. Gitt likheten av studiedesign i Studie 19 og NOVA, samt pasientkarakteristika og objektiviteten til OS endepunktet, godtar Legemiddelverket bruken av OS data fra vent-og-se-armen i Studie 19 i modellen som om de var hentet fra NOVA. Figur 12 viser at selv om OS kurven for rutineovervåking fra NOVA er umoden, følger den i stor grad formen på rutineovervåking KM kurven fra Studie 19.



Figur 12 Justering av RS OS kurver fra NOVA til Studie 19.

I sitt basecase valgte GSK å bruke OS gjennomsnitt på 3,02 år for RS fra Studie 19 basert på ITT populasjonen. På forespørsel ga GSK parametrisering av OS data fra rutineovervåkningsarmen i Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen. Oppdatert gjennomsnittlig OS basert på lognormal parametrisering var 2,71 år. Selv om anvendelsen av BRCAwt-populasjonsdata ikke påvirker modellutfallet i særlig grad, velger Legemiddelverket å bruke gjennomsnittlig OS-verdi fra BRCAwt-populasjonen i modellen, da det er relevant for denne metodevurderingen. Lognormal gir best matematisk passform til OS KM data for vent-og-se, og den visuelle passformen er god.

PFS: OS forhold

GSK antok et forhold på 1:1 mellom PFS og OS fordel av niraparib. I modellen ble den gjennomsnittlige PFS fordelen på 1,23 år påført på gjennomsnittlig OS for rutineovervåkningsarmen som hentet fra Studie 19. Den gjennomsnittlige PFS fordelen på 1,23 var en forskjell mellom gjennomsnittlig niraparib PFS og gjennomsnittlig vent-og-se PFS. GSK hevdet at gitt likheten mellom niraparib og olaparib, et 1:1 forhold er for konservativt for niraparib da PFS: OS fordelingsratio i BRCAwt populasjonen fra Studie 19 var 1:1,29 (begrenset gjennomsnitt), eller til og med 1:2,44 (ekstrapolert gjennomsnitt).

Legemiddelverket vil trekke frem at styrken i korrelasjonen mellom PFS og OS fra Studie 19 ikke er blitt vist. Det er foreløpig ingen støtte fra litteraturen som antyder at PFS fordel skal gjelde OS i den ikke-BRCA muterte populasjonen i et forhold på 1:1. I Studie 19, DCO 30. juni 2010, var PFS HR 0,54 (95% KI 0,34, 0,85) og 0,99 (0,63, 1,55) for OS i ikke-BRCA muterte populasjonen, noe som indikerte at ingen av PFS fordelene konverterte til OS fordel. I den oppdaterte analysen av Studie 19 [9] var HR ved veldig modne (87 %) TFST-data (betraktet av forfatterne som et surrogat for PFS) 0,45 (0,30; 0,66) og 0,84 (0,57, 1,25) for 79% modent OS. Disse oppdaterte dataene viser at svært liten del av TFST fordel konverteres til OS fordel. PFS er ikke analysert etter den primære analysen, og det er 6 år i forskjell mellom siste datakutt for PFS og OS i Studie 19. Denne forskjellen i siste datakutt er en annen begrensning som introduserer stor usikkerhet i PFS: OS ratio parameteren.

Det bemerkes også at modellert gjennomsnittlig OS for niraparib på 3,94 år er større enn gjennomsnittlig OS på 3,36 år modellert for olaparib i BRCAwt befolkningen. Gitt at det ikke er vist at niraparib har bedre effekt enn olaparib i denne populasjonen, mener Legemiddelverket at den modellerte OS fordel for niraparib ikke er konservativ, og når man sammenligner olaparib og niraparib er niraparib-effekten heller noe overestimert.

Oppsummering

Legemiddelverket aksepterer vanligvis ikke eksterne data som en kilde til effektivitet i modellen. Det erkjennes imidlertid at OS data fra NOVA var for umodne til å kunne brukes direkte til ekstrapolering over lang tid. Siden fraværet av modne OS-data skyldes at pasientene lever lenge, og ikke mangler ved studiedesignet har Legemiddelverket valgt å bruke eksterne data for OS i denne analysen, i påvente av modne OS data fra NOVA. Både niraparib og olaparib er PARP-hemmere, og Studie 19 som undersøkte effekt og sikkerhet av olaparib sammenlignet med standardbehandling i en tilsvarende indikasjon, er foreløpig det beste tilgjengelige observasjonen av OS fordel for PARP-hemmere. Gitt likheten i virkningsmåten, studieutforming, pasientkarakteristika og ITC resultatene [17], aksepterer Legemiddelverket at langtidsresultater fra Studie 19 kan brukes i modellen for niraparib armen. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har konferert støtter også dette.

Legemiddelverket aksepterer bruk av en splinefunksjon (Normal, 1 knot) for PFS ekstrapolering av KM data for begge behandlingsarmer fra NOVA. Tilsvarende aksepteres valget av log logistisk distribusjon med 20 års begrensning av behandlingsslengde TTD. For ekstrapolering av OS foretrekker Legemiddelverket å bruke vent-og-se data fra Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen i stedet for ITT populasjonen, dette samsvarer også med hva som er valgt for niraparib armen. Log normal-funksjonen for OS aksepteres.

PFS: OS forholdet er nøkkeldriveren i modellen. GSK hevder at forholdet på 1:1 allerede er konservativt. I motsetning til dette, synes Legemiddelverket det er utfordrende å akseptere dette forholdet på grunn av begrensede bevis fra litteraturen, men kunne ikke identifisere et bedre estimat. Legemiddelverket har derfor lagt 1:1 forholde til grunn, men vil understreke at det er svært stor usikkerhet rundt denne nøkkelparameteren.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Niraparib som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med ingen aktiv legemiddelbehandling – dvs. rutine overvåking. I preparatomtalen oppgis det at de fleste bivirkninger relatert til behandling med niraparib kan håndteres gjennom dosereduksjon eller kortvarig pause/avbrudd i behandling. De vanligste alvorlige bivirkninger grad ≥ 3 rapportert av ≥ 10 % pasienter i begge behandlingsarmer med minst 1% forskjell mellom de armene i NOVA-studien, samt tilsvarende forekomst fra studie 19 vises i tabellen under.

Tabell 8 Insidens av grad ≥ 3 bivirkninger i ≥ 10 % pasienter i begge behandlingsarmer med minst 1% forskjell

Rate (%)	Niraparib arm	Placebo arm	Olaparib [studie 19]
Anaemia	25 %	0 %	5 %
Thrombocytopenia	34 %	1 %	0 %
Neutropenia	20 %	2 %	4 %
Fatigue	8 %	1 %	7 %
Hypertension	8 %	2 %	0 %
Nausea	3 %	1 %	1 %
Vomiting	2 %	1 %	3 %

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK mener at de fleste hematologiske bivirkninger som ble rapportert i NOVA-studien kan håndteres gjennom å modifisere dosen fra 300 mg til 200 mg. Det antas også at effekten av behandling med niraparib blir uendret selv da dosen reduseres. En studie av Berek et al. 2018 [18] brukes som kilde for denne antagelsen. I Berek-studien var forekomsten av grad 3 eller grad 4 trombocytopeni 5,9 % blant pasienter som fikk en startdose på 200 mg niraparib sammenlignet med 33,2 % for pasienter som startet med 300 mg.

GSK velger derfor å kun beregne legevisitt som «proxy» for kostnader forbundet bivirkninger med begrunnelsen om at det er ved legevisitt dosejusteringen foretas. Hver legevisitt er beregnet for å være NOK 708,42 basert på data fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabasen (2013) justert til dagens priser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar tilnærmingen GSK har brukt ved å beregne legevisitt som «proxy» for kostnader forbundet med de alvorligste bivirkninger (grad ≥ 3 bivirkninger).

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helsenyttedata brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på nyttevekter samlet inn fra pasientene i ENGOT-OV16/NOVA studien. EQ-5D-5L data ble samlet inn etter hver 2. syklus i de første 14 syklusene, og deretter etter hver 3. syklus. I tillegg ble en vurdering gjort på det tidspunktet en pasient avsluttet behandling, samt en enkeltvurdering 8 uker (± 2 uker) etter avsluttet behandling - uavhengig av om pasienten hadde mottatt etterfølgende behandling.

Videre ble dataene «mapped» til EQ-5D-3L ved bruk av en algoritme av Van Hout 2012 [19]. Dette var basert på 1 974 individuelle skår for PFS armen (1 442 for niraparib og 532 individer i placeboarmen) samt 360 individuelle skår i progrediert armen (225 for niraparib vs. 135). Tabell 9 under oppsummerer de «mappede» nyttevektene

Tabell 9 Mappede nyttevektene fra ENGOT-OV16/NOVA

State	Utility value (SE, N)
Mapped EQ-5D-3L data from the ENGOT-OV16/NOVA trial	
PFD	0,801 (0,004, N=1974)
PD	0,719 (0,0012, N=360)
Treatment specific mapped EQ-5D-3L utilities from the ENGOT-OV16/NOVA trial	
Niraparib PFD	0,812 (0,004, N=1442)
Niraparib PD	0,728 (0,015, N=225)
Placebo PFD	0,770 (0,008, N=532)
Placebo PD	0,705 (0,019, N=135)

Det ble også utført et systematisk litteratursøk (SLR) i november 2016 med en oppdatering i juni 2017. Det ble indentifisert 3 mulige kilder til nytteverdier, se Tabell 10 under.

Tabell 10 PFS og PD nyttevekter fra SLR og NOVA

Citation	Study / origin of data	PFD	PD	Decrement
Data on file	NOVA	0,831 (SE: 0,01, N=493)	0,799 (SE: 0,01, N=339)	0,032
Wysham 2017	Havrilesky (2009)	PF on B+CT: 0,61 (0,24 SD)	PD on B+CT: 0,47 (0,34 SD)	0,140
		PF on CT: 0,50 (0,34 SD)	PD on CT: 0,40 (0,33 SD)	0,100
NICE 2017b	Study 19	0,769*	0,718**	0,051
Fisher 2013, NICE 2017d	OVA-301	0,718	0,649	0,069

Abbreviations: B, bevacizumab; CT, chemotherapy; PD, progressed disease; PFD, progression-free disease; SE, standard error; SD, standard deviation.

*Reported as PF disease – ongoing maintenance; **Reported as FST; SE, standard error.

Nyttetap forbundet med bivirkninger ble innhentet direkte fra ENGOT-OV16/NOVA og er basert på en «Random effects» modell derivert gjennom gjentatte regresjons-målinger og analyse av EQ-5D-data på pasientnivå. GSK har valgt å ikke inkludere nyttetap for alle grad ≥ 3 bivirkninger som ble rapportert av ≥ 10 % pasienter i ENGOT-OV16/NOVA med begrunnelsen om at kun anemi, kvalme og høyt blodtrykk var statistikk signifikante i regresjonsanalysene. I tillegg er det kun kvalme som er forbundet med noe nyttetap i GSKs analysen, se Tabell 11 under.

Tabell 11 Nyttetap knyttet til grad ≥ 3 bivirkninger fra ENGOT-OV16/NOVA

Event	Mapped EQ-5D-3L	
	Estimate (SE)	P-value
Nausea	-0,045 (0,015)	0,002
Anaemia	-0,063 (0,014)	0,000
Hypertension	-0,035 (0,016)	0,028

Innsendt helseøkonomisk modell

GSK har valgt å bruke behandlingsspesifikke nytteverdier i sitt basecase for både PF og PD helsestadier, noe som gir høyere nyttevekter i niraparib-armen sammenliknet med placeboarmen for samme helsestadium, for eksempel er nytteverdiene for PF helsestadiet henholdsvis 0,81 for niraparib-armen vs. 0,77 for rutine overvåking.

GSK har også valgt å utelate nyttetap som følge av bivirkninger fra sin basecase med argumentasjon om at å inkludere nyttetap vil gi høyere nytteverdier for rutine overvåking vs. niraparib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar som regel ikke differensierte nytteverdier for samme helsetilstand. Dette er fordi Legemiddelverket mener at opplevd livskvalitet er den samme for pasienter som har, for eksempel, progresjonsfri sykdom uavhengig av behandlingsarm. Legemiddelverket velger derfor å bruke samme nyttevekter i begge behandlingsarmer i sitt basecase. Dette betyr at nytteverdier for stadiene PF og PD er henholdsvis 0,801 og 0,719 uavhengig av behandlingsarmen.

Videre velger Legemiddelverket å inkludere nyttetap forbundet med bivirkninger i Legemiddelverkets basecase analyse. Legemiddelverket mener at dette gjenspeiler den forventet kliniske realiteten der aktiv behandling generer bivirkninger mens ingen behandling (rutine overvåking) ikke forventes å generere dette.

Legemiddelverket endrer nyttevektene brukt i GSK sitt basecase og velger å inkludere nyttetap forbundet med kvalme i analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

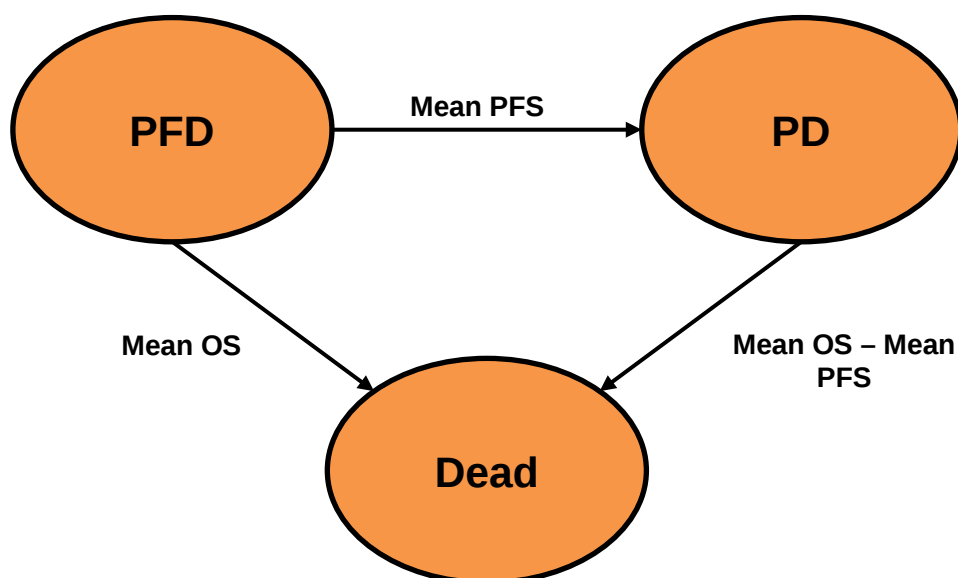
I den økonomiske analysen sammenlignes niraparib med rutineovervåking i vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter uten BRCA-mutasjoner med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

GSK har sendt inn en CUA-analyse som sammenligner niraparib med rutineovervåking ved hjelp av en «partitioned survival model. Den valgte modellen baserer seg på modelleringsmetoden vurdert av NICE - Multiple Technology Appraisal (MTA) for behandling av eggstokkreft (TA91) [20]. Ved denne metoden blir gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) estimert gjennom å karakterisere de kliniske gevinstene (effekt og nytte) ved hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene PFD, PD og Død. Det er derfor ikke brukt noen sykluser og halvsykluskorleksjon.

Pasientkohorten starter i tilstanden progresjonsfri sykdom (PF) og kan deretter bevege seg over i stadiene som er vist i modellskissen i Figur 13 basert på behandlingsspesifikk gjennomsnittlige PF-tid, PD-tid og OS-tid. De øvrige stadiene i modellen er progrediert sykdom (PD) og død.



Figur 13 Modellskisse (kilde-GSK)

Gjennomsnittlig OS-gevinst beregnes basert på resultater fra Studie 19 i rutineovervåkings-armen, og en ekstrapolering av PF-resultater i ENGOT-OV16/NOVA for niraparib-armen (se kapittel 2).

Til helsetilstandene PF og PD er det knyttet kostnader og nytteverdier (forventet helserelatert livskvalitet) basert på gjennomsnittlig tid brukt i de helsetilstandene. PF-stadiet fanger opp kostnadene og konsekvensene forbundet med vedlikeholdsbehandling, monitorering, samt bivirkninger, mens PD-stadiet fanger opp kostnadene og konsekvensene forbundet med påfølgende kjemoterapi, monitorering samt terminal pleie.

Nytteverdiene brukt for tilstandene PF og PD er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.3.

Ved overgang til stadiet død er det modellert en engangskostnad knyttet til terminal pleie og behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Innlevert modell er av typen «3-state decision analytic model» (beslutningsanalysemodell), og er brukt i en lignende metodevurdering utført av NICE for en tilsvarende pasientpopulasjon [20]. Modellen bruker et estimat for gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene. Kostnadene og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for hver behandling er dermed akkumulert basert på gjennomsnittlig tid brukt i de progresjonsfrie og progredierte helsetilstandene.

Modeller av typen «Partitioned survival» er den vanligste modell-tilnærmingen som brukes innen onkologi, særlig for avansert og metastatisk sykdom når det gjelder estimering av behandlingseffekt fra kliniske studier. Dette er fordi de er enkle og oversiktlige, samt at de er godt beskrevet i litteraturen [21]. Hovedutfordring med «partitioned survival» modeller er at forenklingen av den kliniske virkeligheten gjør det vanskelig å modellere pasientenes opplevelse av sykdommen, for eksempel hvis det er flere perioder der sykdommen ikke aktivt progredierer.

Legemiddelverket godtar den valgte strukturen selv om bruken av et estimat for gjennomsnittlig progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for hver behandling, i stedet for å modellere overganger mellom helsetilstandene, ikke er så omfattende brukt innen onkologi enda. Dette er fordi modellen er tilstrekkelig godt egnet for å kunne belyse kostnadseffektiviteten av niraparib sammenlignet med rutineovervåking, samt at hoveddriveren i modellen og det som har størst påvirkning på usikkerheten i resultatene, er kvantifiseringen av den behandlingseffekten niraparib har på totaloverlevelse, og ikke modellstrukturen som sådan.

Legemiddelverket velger basert på dette å godta innlevert modell.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Det er kun kostnader direkte knyttet til sykdommen som er inkludert. Modellen har en livtidshorisont på 20 år, noe som betyr at alle helsegevinster og kostnader forventes å ha tilkommet i løpet av 20 år. Både kostnader og helsenytt diskonteres med 4 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv der kun kostnader direkte knyttet til sykdommen er tatt med, i tråd med Legemiddelverkets anbefaling. Diskonteringen følger Legemiddelverkets retningslinjer og

godtas som den er. Legemiddelverket mener at valgt tidshorisont er lang nok til å kunne fange alle relevante helseeffekter og godtar den som den er.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Behandlingskostnader som inngår i den helseøkonomiske analysen består av kostnader forbundet med legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger og kostnader ved livets slutfase. GSK har validert kostnadene opp mot en metodevurdering gjort av NICE (TA381) [22] og norske kliniske eksperter.

Kostnadsanslagene er videre inflasjonsjustert til 2019-priser basert på inflasjonsindekser fra Statistisk sentralbyrå (SSB) [23].

Legemiddelkostnader

Det beregnes kostnader for niraparib som vedlikeholdsbehandling basert på forbruk observert i NOVA studien. Studiedata viser at pasientene fikk en gjennomsnittlig startdose på 300 mg per dag (3 x 100 mg kapsler) den første behandlingssyklusen. Deretter ble dosen, blant annet grunnet bivirkninger/toleranse, redusert hver syklus til den nådde et platå ved syklus 5. Gjennomsnittlig dose tar også høyde for at noen pasienter avsluttet behandling før progresjon. Tabell 12 viser gjennomsnittlig dose brukt i analysen i de forskjellige behandlingssyklusene.

Tabell 12 Gjennomsnittlig niraparib doser brukt i GSKs baseline

	Regimen cycle length	Mean daily dose (mg)	Dose per cycle (mg)	N
Niraparib cycle 1	28	300	8400	231
Niraparib cycle 2	28	250,7	7020	207
Niraparib cycle 3	28	227,3	6365	194
Niraparib cycle 4	28	206,2	5774	177
Niraparib cycle 5+	28	197,3	5523	912

En legemiddelkostnad på NOK 1 024,34 per niraparib kapsel a 100 mg er brukt i basecase til GSK. Total legemiddelkostnad ble beregnet basert på den estimerte behandlingsslengden for niraparib.

Det antas ikke svinn og ingen administrasjonskostnader, ettersom dette er kapsler som pasientene selv administrerer og fordi det er mulig å fortsatt bruke allerede kjøpte pakninger av niraparib ved dosereduksjon.

Det beregnes ingen legemiddelkostnader i komparatorarmen (rutineovervåking).

Tabell 13 Totale Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Legemiddelkostnader	Niraparib	Rutineovervåking
Cycle 1	86 043,84	0,00
Cycle 2	71 911,04	0,00
Cycle 3	65 198,17	0,00
Cycle 4	59 145,01	0,00
Cycle 5+	56 576,34	0,00

Sykdomshåndtering/oppfølging og monitorering

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering er i GSK sitt basecase presentert for både PF og PD helsestadier, og delt opp i syklus 1 og syklus ≥ 2 . Disse kostnadene inkluderer kostnader og ressursbruk forbundet med poliklinisk besøk hos onkolog, CT-skann og blodprøver. Oppfølgingskostnader for niraparib vs. rutineovervåking antas å være like i begge armer, men varierer altså basert på pasientens helsetilstand, samt ekstra blodprøver tatt i forbindelse med niraparib behandling den første måneden (basert på niraparib preparatomtale). Enhetskostnadene er ifølge GSK hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og deretter inflasjonsjustert til 2019 priser.

Tabell 14 Ressursbruken per helsetilstand og enhetskostnader forbundet med oppfølgingen

Ressursbruk	Enhets kostnad	PFD				PD	
		Ressursbruk syklus 1		Ressursbruk syklus 2+		Ressursbruk alle sykluser	
		Niraparib	Rutineovervåking	Niraparib	Rutineovervåking	Niraparib	Rutineovervåking
Outpatient visit (onkolog)	711,85	1	1	0,17	0,17	0,17	0,17
CT scan	711,85	0	0	0,17	0,17	0	0
Blood test	711,85	4	1	1	1	0	0

Bivirkningskostnader

De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er basert på observert forekomst av grad ≥ 3 bivirkninger rapportert hos ≥ 10 % av pasientene i begge behandlingsarmene i ENGOT-OV16/NOVA-studien, eller forekomst der det var minst 1% forskjell mellom niraparib og placebo armene.

De fleste bivirkningene som ble observert i studien er asymptomatiske og fører sjelden til sykehusinnleggelser eller andre kostbare intervensjoner ifølge kliniske eksperter som GSK har vært i kontakt med. I tillegg mener GSK at disse bivirkningene vil bli håndtert gjennom dosejustering av niraparib, noe som betyr at hver av disse bivirkningene vil kun føre til ett legebesøk hvor dosejusteringer vil bli gjort. Kostnaden forbundet med legebesøk anslås til å være NOK 708,42 og er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase samt justert for 2019 priser.

Tabell 15 Kostnader ved hver legevisitt for å håndtere bivirkningene

Adverse event	Treatment cost
Anaemia	708,42
Thrombocytopenia	708,42
Neutropenia	708,42
Fatigue	708,42
Hypertension	708,42
Nausea [	708,42
Vomiting	708,42

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling i modellen defineres som behandling gitt etter sykdomsprogresjon dvs. at vedlikeholdsbehandling med niraparib er avsluttet. Etterfølgende behandling med kjemoterapi baserer seg på de umodne dataene fra ENGOT-OV16/NOVA studien for kjemoterapi regimene som ble administrert til > 3% av pasientene i begge behandlingsarmene. GSK tar utgangspunkt i kjemoterapiene som er godkjent for bruk i Europa, mens doseringen for hver av disse regimene er basert på mange forskjellige kilder [24-29]. Gjennomsnittlig kostnad per syklus er deretter beregnet basert på største tablett/kapsel/ hetteglass samt alle de tilgjengelige formuleringer med tilhørende kostnader. Mindre pakningsstørrelser brukes deretter i henhold til gjennomsnittlig dose per syklus.

Det antas svinn ved å avrunde doseringen/pakningsstørrelsen til nærmeste hele tablett, kapsel eller hetteglass.

Videre beregnes det gjennomsnittlig etterfølgende kjemoterapikostnad per syklus. Hver syklus representerer 28 dager og syklusene beregnes for syklus 1 til 3, syklus 3 til 4, syklus 4 til 5, syklus 5 til 6 osv. Kostnadene for etterfølgende behandling er større i niraparib-armen på grunn av et større antall pasienter som får påfølgende kjemoterapi sammenlignet med placeboarmen i ENGOT-OV16/NOVA studien – se Tabell 16.

GSK har valgt å benytte IV-basert kjemoterapi regimer i etterfølgende behandling (94 % i niraparibarmen vs. 93 % i rutineovervåkingsarmen). Administrasjonskostnader forbundet med infusjon ble da estimert til om lag 1 349,37 kroner basert på Legemiddelverkets prisdatabasen.

Tabell 16 Gjennomsnittlig kjemoterapi kostnader per syklus i etterfølgende behandling (PD-armen)

Total cost on subsequent chemotherapy	Niraparib	Routine surveillance
Cycle 1-3	17 321,86	14 128,93
Cycles 4	15 876,29	14 128,93
Cycles 5	15 876,29	14 128,93

Kostnader forbundet med livets slutt

Kostnader i livets slutfase er ifølge GSK basert på kostnaden benyttet i Legemiddelverkets metodevurdering av olaparib der 50 % av pasientene ble estimert å bruke 13,9 dager i palliativ behandling

[30]. GSK beregner en palliativ behandlingskostnad per dag på NOK 9 709 basert på olaparib metodevurderingen og en inflasjonsjustering til 2019 priser.

Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver behandlingsarm i GSK sitt basecase presenteres i Tabell 17.

Tabell 17 Samlede diskonterte kostnader for hver behandlingsarm i GSK sitt basecase (maks AUP, eks mva)

Discounted				
	Niraparib		Routine surveillance	
Item	PFD	PD	PFD	PD
Drug acquisition	1 025 031,81	83 112,91	-	70 128,78
Drug administration	-	6 291,08	-	6 236,18
Monitoring	27 007,33	2 982,46	10 568,49	3 129,49
Management of adverse events	707,35	-	47,42	-
Terminal care	-	57 212,13	-	60 032,65
Total costs	1 052 746,49	149 598,58	10 615,91	139 527,10

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader

GSK har valgt å ikke beregne svinn for legemiddelkostnader forbundet med legemidlet niraparib. I henhold til preparatomtalen skal kapslene svelges hele, dvs. ikke deles. Dosering er 3 x 100 mg kapsler én gang daglig, tilsvarende en total døgndose på 300 mg. Dosereduksjon er beskrevet i kapittel 1.4.1. Legemiddelverket mener at legemiddelkostnadene bør baseres på hele pakninger som hentes fra apotek. Dette gjelder også når dosereduksjoner (grunnet bivirkninger) er tatt i betraktning.

Legemiddelverket har derfor sjekket effekten av svinn med utgangspunkt i gjennomsnitts doseringsregime presentert i Tabell 12. Dette er gjort ved å opp/ned-justere gjennomsnittsdosering per syklus til samsvarende hele pakninger, for eksempel 250 mg daglig dose justeres opp til 300 mg (3 pakker med 100 mg kapsler).

Inkludering av svinn i Legemiddelverkets hovedanalyse øker IKER med ca. 50 000 (maks AUP).

Siden inkludering av svinn har liten effekt på IKER, samt at doseringen brukt i analysen er basert på gjennomsnittlig dosering, velger Legemiddelverket å godta GSK sitt tilnærming (beregning av legemiddelkostnader uten svinn) men velger også å presentere effekten av svinn i sensitivitets analysene – se Appendix 1 Sensitivitetsanalyse.

Sykdomshåndtering/oppfølging og monitorering

Ettersom niraparib er kapsler som administreres oralt, godtar Legemiddelverket at det ikke tillegges ekstra kostnader ved administrasjon til legemiddelkostnadene.

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering er i GSKs sitt basecase presentert for både PF og PD helsestadier, og fordelt ved syklus 1 og syklus 2+. Disse kostnadene for niraparib vs. rutineovervåking

antas å være like i begge armer, men varierer altså basert på hvilken helsetilstand pasienten er i. Det er også lagt inn en ekstra blodprøve den første måneden i niraparib-armen i henhold til anbefalingen i preparatomtalen. Legemiddelverket godtar oppfølgings og monitoreringskostnadene og måten dette modelleres i analysen.

Bivirkningskostnader

GSK mener at de fleste bivirkningene assosiert med niraparib behandling er asymptomatiske og fører sjelden til sykehusinnleggelser eller andre intervensjoner. I tillegg mener GSK at alvorlige bivirkninger håndteres gjennom dosejustering av niraparib, noe som betyr at hver av disse bivirkningene vil kun føre til ett legebesøk hvor dosejusteringer ville bli gjort.

Legemiddelverket godtar disse kostnadene og måten de er modellert på i analysen uten å validere dem, og benytter disse kostnadene også i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er fordi bivirkningskostnadene har svært liten påvirkning på resultatene av Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling med kjemoterapi brukt i GSK sitt basecase baserer seg på etterfølgende behandling observert i NOVA studien. Imidlertid er disse dataene for kjemoterapi regimene som ble administrert i > 3% av pasientene i begge behandlingsarmene basert på umodne data.

GSK tar utgangspunkt i kjemoterapiene som er godkjent for bruk i Europa og velger å benytte IV-basert kjemoterapi regimer (94 % i niraparibarmen vs. 93 % i rutineovervåkingsarmen). Doseringen for hver av disse regimene er basert på mange forskjellige kilder [24-29]. I tillegg antas det svinn ved å avrunde doseringen/pakningsstørrelsen til nærmeste hele tablett, kapsel eller hetteglass.

I GSK sitt basecase er beregnede kostnader for etterfølgende behandling større i niraparib-armen sammenliknet med rutineovervåkingsarmen. Dette er fordi et større antall pasienter i intervensjonsarmen får påfølgende kjemoterapi sammenlignet med placeboarmen i NOVA studien siden flere pasienter er progresjonsfrie lenge nok til å regnes som platinafølsomme.

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at antagelsene brukt for etterfølgende behandling er basert på umodne data samt at kjemoterapiene og doseringene brukt ikke er hentet direkte fra norsk klinisk praksis. Legemiddelverket velger allikevel å godta innleverte dataene da de ikke har stor påvirkning på resultatene. Legemiddelverket bruker de samme antagelsene i egen basecase, men presiserer at disse ikke er validerte.

GSK har også estimert at administrasjonskostnader forbundet med infusjon er om lag 1 349 kroner. Legemiddelverket godtar dette og bruker samme estimat i eget basecase.

Kostnader forbundet med livets slutt

I modellen er det beregnet en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død. Legemiddelverket mener at dette er en rimelig og vanlig forenkling for å kunne modellere kostnader ved livets slutfase, og mener videre at disse kostnadene burde vært like for hver behandlingsarm. Dette er i GSK sitt basecase modellert som henholdsvis NOK 57 212 i niraparib-armen vs. NOK 60 032 i rutineovervåkingsarmen.

Beregnet kostnaden ved livets slutfase påvirker resultatene i veldig liten grad og Legemiddelverket velger dermed å ikke gjøre en grundig vurdering av antagelsene som ligger til grunn. Legemiddelverket godtar og bruker beregnet kostnad i egen basecase.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecaseanalyse

Tabell 18: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader	1 202 345	150 143	1 052 202
Totale QALYs	3,01	2,06	0,95
Totale leveår	3,91	2,85	1,06
Merkostnad per vunnet QALY			1 104 293
Merkostnad per vunnet leveår			988 777

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i GSK sitt basecase bortsett fra følgende:

- Ekstrapolering av OS data for rutineovervåkings-armen fra Studie 19 basert på BRCAwt populasjonen i stedet for ITT populasjonen.
- Bruk av like nytteverdier for samme helsestadiet uansett behandlingsarm (PF = 0,801: PD = 0,719).
- Inkludering av nyttetap forbundet med kvalme.
- Oppdaterte maks AUP priser (uten mva).
- LIS priser for resultatene som presenteres med LIS AUP (uten mva).

Tabell 19: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår (maks AUP og uten mva) per pasient. Diskonterte tall

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 178 243	147 169	1 031 074
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 220 599
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			986 474

Tabell 20 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (LIS AUP og uten mva) per pasient. Diskonterte tall

	Niraparib	Rutineovervåking	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	3,25	2,40	0,84
Totale leveår	4,30	3,25	1,06
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere har størst betydning for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for niraparib (pris)
- Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Forholdet mellom totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)

For flere detaljer se - Appendiks 1 Sensitivitetsanalyse

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for niraparib sammenlignet med rutineovervåking:

1 220 599 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva).

986 474 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva).

NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser uten mva.

NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser uten mva.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. Legemiddelverket har også valgt å presentere budsjettvirkningene basert på to scenarier for forventet antall pasienter som får behandling med niraparib dersom legemidlet besluttet å tas i bruk;

- Et scenario med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag
- Et scenario der niraparib tar hele markedet og blir standard behandling for aktuelle pasientpopulasjon

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelsene ovenfor har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dette blir ca. 96 millioner NOK inkl. mva i scenariet der niraparib tar hele markedet og blir standard behandling.

Når LIS prisene brukes (LIS AUP, inkl. mva) er budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Den randomiserte kliniske studien NOVA viser at PARP-hemmeren niraparib forsinket progresjon av ovarialkreft hos kvinner som har hatt effekt av platinabasert kjemoterapi tidligere og som er i respons på sin andre kjemoterapibehandling. I den kliniske studien er ikke overlevelsedataene modne nok til at det er mulig å vurdere sammenlignbar overlevelse mellom niraparib og standardbehandling. GSK har derfor sendt inn en analyse som baserer seg på at forholdet mellom PFS og OS er lik for niraparib, noe som betyr at overlevelsgevinsten antas å være den samme som observerte PFS-gevinsten i NOVA. Videre er overlevelsgevinsten for standardbehandling hentet fra en annen studie (Studie 19) for et liknende produkt (Lynparza (olaparib)) hos aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er rimelig å anta at det er omtrent lik effekt mellom niraparib og olaparib, men at en antagelse om at forholdet mellom PFS og OS er likt er vanskelig å validere. Det er også utfordrende å akseptere dette konkrete forholdet mellom PFS og OS på grunn av begrensede bevis fra litteraturen. Legemiddelverket har ikke kunnet identifisere et bedre estimat, og velger derfor å legge firmaets antagelser til grunn. Vi vil imidlertid påpeke at det er svært stor usikkerhet knyttet til nytten i den innsendte analysen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Utgifter forbundet med legemiddelbehandling med niraparib utgjør en betydelig del i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har godtatt det meste av antagelsene GSK har brukt i modellering av ressursbruken fordi det tas utgangspunkt i at vedlikeholdsbehandling med niraparib i norsk klinisk praksis vil være iht. godkjent preparatomtale.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på 1,2 millioner NOK basert på maks AUP eks. mva. Tilsvarende beregning med LIS priser (AUP eks. mva.) gir en IKER på om lag [REDACTED].

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorligheten vil være avhengig av forventet gjenværende gode leveår for mennesker ved samme alder, men uten sykdommen, og av prognosen til pasientene med sykdommen som i dag ikke mottar vedlikeholdsbehandling etter respons på platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har, basert på innsendt dokumentasjon, vurdert at pasientene i gjennomsnitt kommer til å være omtrent 63 år ved behandlingsstart, og at pasientene som får dagens standardbehandling kan forvente omtrent 2 gode leveår. Dette gir et prognosetap med omtrent 15 gode leveår.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den viktigste usikkerheten i Legemiddelverkets analyser er knyttet til sammenhengen mellom PFS-gevinst og OS-gevinst. Denne sammenhengen er basert på antagelser og data fra kliniske studier med olaparib, en annen PARP-hemmer. Legemiddelverket mener at, selv om det er rimelig å anta at det er et forhold mellom PFS og OS, så er det svært krevende å validere den kvantitative størrelsen på en gevinst basert på data fra et legemiddel med samme virkemekanisme. Samtidig er det problematisk at effektestimatet for niraparib er estimert til å være bedre enn det som ble observert for olaparib, når en indirekte

sammenligninger tyder på at legemidlene har likeverdig effekt. Dette gjør at det er svært stor usikkerhet knyttet til den relative OS-effekten av behandlingen, og siden OS er veldig viktig for kost-nytte forholdet, er det også svært stor usikkerhet rundt kost-effekt forholdet i vår analyse.

Usikkerheten oppstår i stor grad fordi pasientene lever nokså lenge i studien, og ikke på grunn av svakheter i studiedesignet. OS data er umodne ved tilgjengelig DCO. Legemiddelverket har derfor valgt å godta firmaets tilnærming, siden de foreløpig dataene tyder på at pasientene vil få en gevinst ved behandlingen. Det er planlagt en ny analyse av overlevelse når det er tilstrekkelig mange dødsfall til å gjøre meningsfulle statistiske analyser. Når dette inntreffer er foreløpig usikkert, men GSK har antydnet at dette vil skje mot slutten av 2020.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: legemiddelverket tar utgangspunkt i at om lag 65 pasienter årlig vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med niraparib. Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling blir dette 96 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

I en tilsvarende beregning med bruk av LIS priser (AUP inkl. mva.) blir budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sin antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet.

Oppsummert:

Basert på estimatene over mener Legemiddelverket at merkostnaden per vunnet QALY er omtrent 1,2 millioner kroner ved maksimal AUP (eks mva). Pasientpopulasjonen taper i gjennomsnitt omtrent 15 QALY, sammenlignet med mennesker som ikke har sykdommen. Budsjettvirkningene av å ta i bruk niraparib for helseforetakene i et stabilt marked vil trolig være mellom 48 og 96 millioner NOK (maks AUP inkl. mva) avhengig av i hvilken grad vedlikeholdsbehandling med niraparib erstatter ingen aktiv vedlikeholdsbehandling. Tilsvarende beregning med bruk av LIS priser inkl. mva vil være omlag [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der niraparib tar hele markedet. Siden dataene for overlevelse fra den kliniske studien er svært umodne er det svært stort usikkerhet knyttet til estimatene for kostnadseffektivitet.

Statens legemiddelverk, 07-04-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

David Mwaura
Bjørn Oddvar Strøm
Ania Urbaniak

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk, *Niraparib (Zejula) for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy*. 2019.
2. Ramus, S.J., et al., *Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *Hum Mutat*, 2012. **33**(4): p. 690-702.
3. Oncolex. *Eggstokk- og egglederkreft*. 2019 17.07.2014 12.09.2019]; Available from: <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>.
4. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2019; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
5. Statens Legemiddelverk. *Produktomtale - Zejula*. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_no.pdf.
6. European Medicines Agency. *Summary of Product characteristics - Zejula*. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf.
7. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
8. Ledermann, J.A., et al., *Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(11): p. 1579-1589.
9. Friedlander, M., et al., *Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy*. *Br J Cancer*, 2018. **119**(9): p. 1075-1085.
10. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft*. 2016 12.09.2019]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft/eggstokkreft-tubekreft-og-bukhinnekreft/>.
11. Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft, *Årsrapport 2018*. 2019: Kreftregisteret.
12. Parpos, P. and M. Bala, *Comparison Of Dose Intensity In Clinical Trial And Real World Settings For Niraparib*. *Value in Health*, 2018. **21**: p. S44.
13. (CHMP), C.f.M.P.f.H.U., *Zejula assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004249/0000*. 2017.
14. Royston, P. and M.K. Parmar, *Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects*. *Stat Med*, 2002. **21**(15): p. 2175-97.

15. Gourley, C., et al., *Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC)*. 2017. **35**(15_suppl): p. 5533-5533.
16. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 852-61.
17. Sackeyfio, A.W., et al., *Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors, olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in BRCA -mutated (BRCA m) platinum-sensitive relapsed ovarian*. *Gynecologic Oncology*, 2018. **149**: p. 43-44.
18. Berek, J., et al., *Safety and dose modification for patients receiving niraparib*. 2018. **29**(8): p. 1784-1792.
19. Van Hout, B., et al., *Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets*. 2012. **15**(5): p. 708-715.
20. NICE, *Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer (TA91)*. 2005.
21. Woods, B., et al., *NICE DSU Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review*. 2017.
22. NICE, *Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381)*. 2015.
23. sentralbyrå, S., *Consumer price index*. 2019.
24. Ferrandina, G., et al., *Metronomic oral cyclophosphamide (MOC) in the salvage therapy of heavily treated recurrent ovarian cancer patients: a retrospective, multicenter study*. 2014. **14**(1): p. 947.
25. Katsumata, N.J.B.j.o.c., *Docetaxel: an alternative taxane in ovarian cancer*. 2003. **89**(3): p. S9.
26. Miller, D.S., et al., *Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group*. 2009. **27**(16): p. 2686.
27. Regimens, T.V.C., *Gynaecological Cancer*. 2015.
28. Vici, P., et al., *Gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) as salvage treatment in pretreated epithelial ovarian cancer patients*. 2013. **32**(1): p. 49.
29. Williams, C., et al., *Tamoxifen for relapse of ovarian cancer*. 2010(3).
30. Legemiddelverk, S., *Hurtig metodevurdering av Lynparza (olaparib) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av platinasensitive pasienter med tilbakefall av BRCA mutert høygradig serøs eggstokkreft*. . 2015.
31. Banerjee, S. and S. Kaye, *PARP inhibitors in BRCA gene-mutated ovarian cancer and beyond*. *Current oncology reports*, 2011. **13**(6): p. 442-449.
32. samverkan, R.c.i., *Nasjonellt vårdprogram Äggstockscancer*. 2015, Regionala cancercentrum i samverkan.
33. Tan, D.S., et al., *"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer*

associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(34): p. 5530-5536.

34. Engholm, G., et al., *NORDCAN—a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research*. Acta oncologica, 2010. **49**(5): p. 725-736.
35. Dann, R.B., et al., *BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer*. Gynecologic oncology, 2012. **125**(3): p. 677-682.

APPENDIKS 1 SENSITIVITETSANALYSE

Framskrivning av PFS:

Modellen er svært avhengig av PFS, siden det i analysen antas en direkte korrelasjon mellom PFS og OS. Som vi kan se av tabellen under er det nokså store forskjeller mellom de ulike ekstrapoleringene i modellen, selv om data for PFS er nokså modne. Forskjellen er i hovedsak knyttet til ulike effekt, noe som er som forventet gitt at PFS er en av de mest sentrale parameterne for effekt.

Tabell 21 Framskrivning av PFS

	Knots	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Eksponentiell	NA	kr 1 025 009	0,39	kr 2 634 916	116 %
Weibull	NA	kr 1 024 185	0,33	kr 3 124 201	156 %
Gompertz	NA	kr 1 024 654	0,36	kr 2 820 849	131 %
Log-logistisk	NA	kr 1 027 054	0,54	kr 1 904 413	56 %
Log-normal	NA	kr 1 026 109	0,47	kr 2 185 218	79 %
Generalisert gamma	NA	kr 1 030 726	0,83	kr 1 238 634	1 %
Normal	0	kr 1 026 130	0,48	kr 2 139 522	75 %
Normal	1	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
Normal	2	kr 1 028 450	0,65	kr 1 581 597	30 %
Normal	3	kr 1 026 403	0,50	kr 2 045 157	68 %
Odds	0	kr 1 027 478	0,57	kr 1 800 669	48 %
Odds	1	kr 1 035 450	1,18	kr 876 247	-28 %
Odds	2	kr 1 030 242	0,79	kr 1 303 902	7 %
Odds	3	kr 1 028 499	0,66	kr 1 548 812	27 %
Hazard	0	kr 1 024 186	0,33	kr 3 123 516	156 %
Hazard	1	kr 1 029 208	0,71	kr 1 458 355	19 %
Hazard	2	kr 1 025 937	0,46	kr 2 222 942	82 %
Hazard	3	kr 1 025 316	0,42	kr 2 461 594	102 %

Forholdet mellom OS og PFS

Firmaet har, som diskutert over, antatt at PFS-gevinsten vil tilsvare en like stor OS-gevinst. Legemiddelverket har godtatt dette i sin analyse, men synes det er viktig å vise usikkerheten i den antagelse. Effekten av å anta ulike ratioer er vist under, som vi kan se endrer IKER seg nesten med det inverse av ratioen (altså at en ratio på 2 gir en halvering av IKER).

Tabell 22 Forholdet mellom OS og PFS

OS:PFS	Kostnadsforskjell		Effektforskjell	ICER	Endring
0,6	kr	1 031 530	0,55	kr 1 881 383	54 %
0,8	kr	1 031 301	0,70	kr 1 479 164	21 %
1	kr	1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
1,25	kr	1 030 793	1,03	kr 1 003 568	-18 %
1,5	kr	1 030 515	1,21	kr 853 536	-30 %
2	kr	1 029 970	1,56	kr 659 667	-46 %
2,5	kr	1 029 438	1,91	kr 539 840	-56 %
3	kr	1 028 918	2,24	kr 458 459	-62 %

Ekstrapolering av OS.

OS ble ekstrapolert basert på data for olaparib (i vent-og-se-armen). Som vi ser under spiller valg av ekstrapolering liten rolle for resultatet i denne analysen.

Tabell 23 Ekstrapolering av OS

	Kostnadsforskjell		Effektforskjell	IKER	Endring
Ekspontiell	kr	1 031 053	0,86	kr 1 201 574	0,0 %
Weibull	kr	1 031 045	0,86	kr 1 193 767	-0,6 %
Gompertz	kr	1 031 042	0,87	kr 1 191 799	-0,8 %
Log-logistisk	kr	1 031 059	0,85	kr 1 206 608	0,4 %
Log-normal	kr	1 031 053	0,86	kr 1 201 206	0,0 %
Generalisert gamma	kr	1 031 054	0,86	kr 1 202 535	0,1 %

Behandlingslengde

Legemiddelverket og GSK har valgt å ekstrapolere behandlingslengden utover observert behandlingstid. Effekten av de ulike parametriseringsvalgene vises under. Dette har kun effekt på kostnadene.

Tabell 24 Behandlingslengde

Fordeling	Kostnadsforskjell		Effektforskjell	IKER	Endring
Ekspontiell	kr	684 107	0,84	kr 809 856	-34 %
Weibull	kr	694 754	0,84	kr 822 459	-33 %
Gompertz	kr	835 245	0,84	kr 988 775	-19 %
Log-logistisk	kr	1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0 %
Log-normal	kr	1 017 027	0,84	kr 1 203 970	-1 %

Doseintensitet:

I analysen er det lagt inn at pasientene bruker like mye legemiddel som i den kliniske studien, og reduserer dosen like ofte. Legemiddelverket mener dette er en god tilnærming, men velger likevel å se effekten dersom dosen holdes på godkjent startdose i 3 måneder, eller gjennom hele behandlingsløpet. I tillegg ser vi også på effekten av å starte på 200 mg daglig. Siden andre doser ikke er studert, er det usikkert om antagelsen om lik effekt, som ligger til grunn for denne følsomhetsanalysen er akseptabel. Som vi kan se er det nokså liten effekt, med mindre man antar at pasientene bruker maksimal dose gjennom hele behandlingsforløpet, noe som ikke er realistisk.

Tabell 25 Doseintensitet

Dosering	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
300 mg hele tiden	kr 1 471 085	0,84	kr 1 741 491	42,7 %
Som i studien	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0,0 %
300 mg første 3 sykler	kr 1 073 540	0,84	kr 1 270 872	4,1 %
200 mg hele tiden	kr 989 585	0,84	kr 1 171 510	-4,0 %

Livkvalitetsvekter

Det var mulig å velge like livkvalitetsvekter for begge armene, og for hver av armene separat. Det var også mulig å gjøre analysene med og uten bivirkninger. Effekten av bivirkninger var liten, mens effekten av armspesifikke vekter var noe større.

Tabell 26 Livkvalitetsvekter

	Kostnadsforskjell	Effektforskjell	IKER	Endring
Armspesifikke vekter	kr 1 031 074	0,95	kr 1 087 350	-10,9 %
Uten bivirkninger	kr 1 031 074	0,85	kr 1 218 342	-0,2 %
Med bivirkninger	kr 1 031 074	0,84	kr 1 220 599	0,0 %

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standard behandling som er rutineovervåking.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er beregnet fra kreftregister data for å kunne gjenspeile den aktuelle populasjon i Norge best mulig.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁴ og Burström et al (2001)⁵. Tabell 28 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator (rutineovervåking) i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den innsendte helseøkonomiske analysen har tilstanden i PF (progresjonsfri) livskvalitetsvekt 0,801 for en gjennomsnittlig 63 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 63-åring lavere – den er 0,80 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,801/0,80.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012; 40(2):115-25.

⁵ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001; 10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskonterte)	QALY_{SA}	17,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskonterte) (prognose)	P_A	2,24
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskonterte) (prognose) – justert.	P^*_A	2,24
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,96

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 28 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁶.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 28: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette fordi Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være rundt 65 pasienter årlig som får behandling for platinafølsom BRCA-negativ ovarialkreft. Antallet har vært stabilt i lengre tid, og det forventes ingen stor økning i dette tallet. Kilder for pasientanslaget er hentet blant annet fra et Nordisk kreftdatabase som heter NORDCAN og «Svensk Omsorgsplan for Eggstokkene» [31-33]. Tabell 29 viser antagelsene som GSK har gjort samt kildene de er basert på.

Tabell 29 Pasient anslag (kilde: GSK)

Antagelser		Kilder
Number of diagnosed ovarian cancer patients	486	Nordcan [34]
Percentage with stage II-IV high grade serous carcinoma	70 %	Äggstockscancer, Nationellt vårdprogram [32]
Percentage respond to platinum based chemotherapy 1L	52 %	Tan et al. 2008 [33]
Percentage respond to platinum based chemotherapy 2L	59 %	Tan et al. 2008 [33]
Percentage gBRCA	38 %	Dann et al. 2012 [35]
Percentage non-gBRCA	62 %	
Total number of eligible non-gBRCA	65	
Total number of eligible gBRCA	40	

GSK anslår følgende fordelingen av markedsandeler for situasjonen der Zejula besluttes å tas i bruk; År 1 = 5%, År 2 = 20 %, År 3 = 30 %, År 4 = 40 og År 5 = 50 %.

Legemiddelverket godtar anslaget på 65 aktuelle pasienter årlig, men mener derimot at det er grunn til å anta at en større andel pasienter vil få behandling med Zejula enn markedsfordelingen GSK legger til grunn. Dette er til dels fordi aktuelle pasientpopulasjon ikke får noen annen aktiv legemiddelbehandling i dag, noe som betyr at det er ingen direkte fortrenging av annen behandling (konkurranse for markedsandeler). Legemiddelverket velger derfor å presentere to scenarier for forventet antall pasienter som får behandling med Zejula dersom legemidlet besluttes å tas i bruk;

- Et scenario med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag

- Et scenario der Zejula tar hele markedet og blir standard behandling for aktuelle pasientpopulasjon

Legemiddelkostnadene er oppdatert til dagens gjeldende priser per mars 2020 (maks AUP inkl. mva).

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Zejula (niraparib) samt antall pasienter som forventes å fortsette med rutineovervåking i de første fem årene, presenteres i Tabell 30. Dette gjelder for situasjonen der Zejula (niraparib) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 31.

Tabell 30 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zejula og rutineovervåking den neste femårs-perioden – dersom Zejula tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib) – Scenario 1	3	13	19	26	32
Rutineovervåking – Scenario 1	61	52	45	39	32
Zejula (niraparib) – Scenario 2	65	65	65	65	65
Rutineovervåking – Scenario 2	0	0	0	0	0

Tabell 31 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zejula og rutineovervåking den neste femårs-perioden – dersom Zejula IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib) – Scenario 1 & 2	0	0	0	0	0
Rutineovervåking – Scenario 1 & 2	65	65	65	65	65

Legemiddelverket godtar GSK sitt anslag på antall pasienter (65 pasienter) som er aktuelle for behandling med Zejula per år. Legemiddelverket er usikker på markedsfordelingen som GSK har valgt og velger dermed å presentere de to scenarier nevnt over.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket velger å hente legemiddelutgifter per pasient per år de første 5 årene fra Legemiddelverkets hovedanalysen (Zejula armen og komparatorarmen) – se 4.2.2. Dette betyr at behandlingsslengden og doseringen brukt i modellen brukes også i budsjettberegningene.

Tabell 32 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom zejula blir tatt i bruk (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zejula (niraparib)	1 550 427	1 550 427	1 550 427	1 550 427	1 550 427
Rutine overvåking	0	0	0	0	0

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 33 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (maks AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Budsjettvirkning – Scenario 1	4 765 365	19 061 460	28 592 190	38 122 920	47 653 650
Budsjettvirkning – Scenario 2	95 732 229	95 732 229	95 732 229	95 732 229	95 732 229

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zejula (niraparib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 48 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dette blir 96 millioner NOK inkl. mva i scenariet der Zejula tar hele markedet og blir standard behandling.

Når LIS prisene brukes (LIS AUP, inkl. mva) er budsjettvirkningene henholdsvis [REDACTED] NOK i scenariet basert på GSK sitt antagelse om markedsfordeling vs. [REDACTED] NOK i scenariet der Zejula tar hele markedet. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)”.

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddel økonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddel økonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

IKER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. IKER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{IKER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at IKER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for IKER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). IKER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom IKER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs. at IKER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

GSK mener overordnet at rapporten er grundig og i all hovedsak balansert. Vi finner de fleste justeringene godt begrunnet. Vi har også satt pris på god dialog med saksbehandlerne. Vi har noen kommentarer som vi utdyper nedenfor.

Det er usikkerhet, men rapporten overdriver betydningen av det for beslutningstager I opprinnelig analyse fra Tesaro ble det benyttet en OS: PFS på 2:1, da korrelasjon basert på ekstrapolering ga et forholdstall på 2,44. Etter GSKs samtale med Legemiddelverket ble dette justert til 1:1 i oppdatert analyse.

GSK slutter seg til at forholdet mellom OS og PFS er av stor betydning for kost-nyttebrøken og beheftet med usikkerhet.

Vi vil imidlertid understreke at usikkerheten i OS: PFS går begge veier; tallet kan være både større og mindre enn «1». GSK mener at dersom «1» er den verdien Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, synes vi det er veldig underlig at denne samme verdien beskrives som ekstremt usikker. I så tilfelle burde Legemiddelverket heller fulgt prinsippene fra samfunnsøkonomisk veileder om å bruke verdier basert på forventningsverdier; «1» er da et vektet snitt av mulige utfall (forventningsverdi) som er både høyere og lavere enn «1». Ved å benytte det vektete snittet av mulige utfall inkluderes usikkerheten direkte i analysen. Når man ikke vet, og usikkerheten går begge veier, er dette en rimelig tilnærming. Slik det er nå brukes det «1» som det tallet Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, men beskrives likevel å være for usikkert til at det egentlig kan brukes.

Probabilistisk kost-nyttebrøk vesentlig lavere enn deterministisk kost-nyttebrøk GSK vil påpeke at modellen også beregner kostnadseffektiviteten som et gjennomsnitt av 1000 modellkjøringer (basert på den probabilistiske sensitivitetsanalysen). I helseøkonomisk forstand gir denne kost-nyttebrøken det beste uttrykket for et legemiddels kostnadseffektivitet, fordi det tar innover seg ulike verdier (basert på sannsynlighetsfordelinger) på parametrene i analysen.

Grunnet parameternes sannsynlighetsfordelinger, er *denne* kost-nyttebrøken for Zejula en del lavere enn den mest omtalte deterministiske kost-nyttebrøken (som kun tar utgangspunkt i et spesifikt scenarie). Siden den probabilistiske kost-nyttebrøken er basert på et gjennomsnitt av mange modellkjøringer (tar inn over seg flere scenarier), angir dette på en bedre måte den forventede kostnadseffektiviteten til Zejula. Vi savner mer utførlig omtale av dette, også mtp. beskrivelse av usikkerheten.

Savner bedre begrunnelse for justering av livskvalitetsvekter Legemiddelverkets justering av livskvalitetsvektene har relativt stor betydning for kost-nyttebrøken. De behandlingsspesifikke nyttevektene i den innsendte analysen er «datadrevne» fra Nova. Selv om «intuisjonen» trekker i retning av at like stadier har like vekter uavhengig av behandling, går dataene i dette tilfellet i en annen retning. Det bør foreligge svært gode grunner for å «gå mot» data. Vi mener SLV tar litt for lett på dette i sin henvisning til et ellers forståelig ønske om likebehandling. Betydningen av dette vises også kun appendiks

Fortsatt usikkerhet om beregning av alvorlighet De oppdaterte beregningene til Legemiddelverket innebærer store konsekvenser for betalingsvilligheten. GSK mener det fortsatt er usikkerhet om

beregningen av alvorlighet, særlig knyttet til gjennomsnittlig alder for den aktuelle populasjonen. Kombinasjonen av fortsatt usikkerhet og at beregnet alvorlighet ligger helt i grenseland mellom gruppe 4 og 5, bør fremgå tydeligere av rapporten – særlig siden konsekvensen for betalingsvilligheten av oppdateringen er betydelig.

Fravær av gode alternativer for den aktuelle pasientpopulasjonen Selv om Legemiddelverket i omtale av komparator slutter seg til valget om rutineovervåkning, mener vi rapporten underkommuniserer at det foreløpig ikke eksisterer reelle behandlingsalternativer for den omsøkte pasientgruppen. Dette i motsetning til pasientene med BRCA-mutasjon som i dag har tilgang til tilsvarende behandling.

Til: Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 3. april 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi ID2019_107

Det vises til ID20019_107 metodevurdering fra Legemiddelverket der niraparib sammenlignes med ingen vedlikeholdsbehandling (altså rutineovervåking/ «vent og se»). Ifølge klinikere er det alternativet som i størst grad vil erstattes av niraparib i den aktuelle behandlingslinjen i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har tidligere vurdert niraparib til pasienter med tilbakefall av *BRCA-mutert* ovarialkreft (ID2014_042) som ble besluttet ikke innført i november 2019. Denne rapporten er avgrenset til pasienter *uten BRCA-mutasjoner*.

GSK har 03.04.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Zejula 1x56 kapsler 100 mg/kapsel	71 703,20		
	Zejula 1x84 kapsler 100 mg/kapsel	107 536,70		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDAKERT] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg (tre tabletter à 100 mg daglig) i henhold til SPC. Årskostnaden for Zejula er om lag [REDAKERT]. Dosereduksjoner kan utføres basert på bivirkninger. Anbefalte første dosereduksjon er fra tre kapsler daglig (300 mg) til to kapsler daglig (200 mg). Hvis ytterligere dosereduksjon er nødvendig, kan en andre dosereduksjon fra to kapsler daglig (200 mg) til én kapsel daglig (100 mg) gjøres.

I NOVA-studien (studien som ble sendt inn for å vise effekt av niraparib) startet alle pasientene med 300 mg daglig. Pasienter som fikk uakseptable bivirkninger kunne redusere dosen etter samme skjema som beskrevet i produktomtalen. De fleste pasientene (68,9 %) reduserte dosen på grunn av bivirkninger i løpet av studien. I studien gikk gjennomsnittlig dose per syklus ned de første 5 syklusene, før den nådde et platå. Legemiddelverket vurderer at doseringen, og reglene for reduksjon av dose i den kliniske studien tilsvarer det som er beskrevet i den godkjente preparatomtalen. Legemiddelverket antar at man i norsk klinisk praksis vil behandle BRCA-negative pasienter i tråd med preparatomtalen til niraparib. Legemiddelverket godtar også doseintensiteten fra studien samt firmaets framskriving av behandlingsslengde.



Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet følgende kostnadseffektivitet. APT er beregnet til 15 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 220 599
LIS pris mottatt 03.04.2020 uten mva.	

Legemiddelverket mener det er svært stor usikkerhet knyttet til estimatet for helsenytte, siden overlevelsesgevinsten er anslått basert på en sammenheng mellom progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hentet fra en studie for et annet virkestoff.

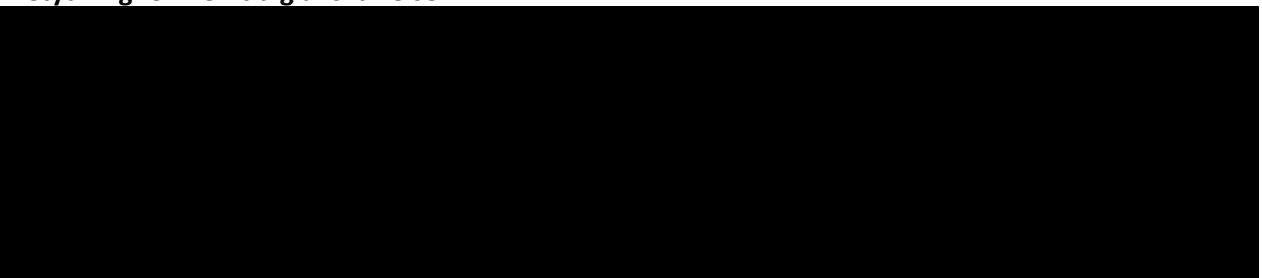
Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	50,0 mill. kroner
LIS pris mottatt 03.04.2020 inkl. mva.	

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med niraparib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på inkl. mva i det femte budsjettåret dersom scenariet med fordeling av markedsandeler etter GSK sitt forslag blir gjeldende. Dersom niraparib tar hele markedet og blir standard behandling vil budsjettkonsekvensene være om lag i år fem.

Betydning for fremtidig anskaffelse



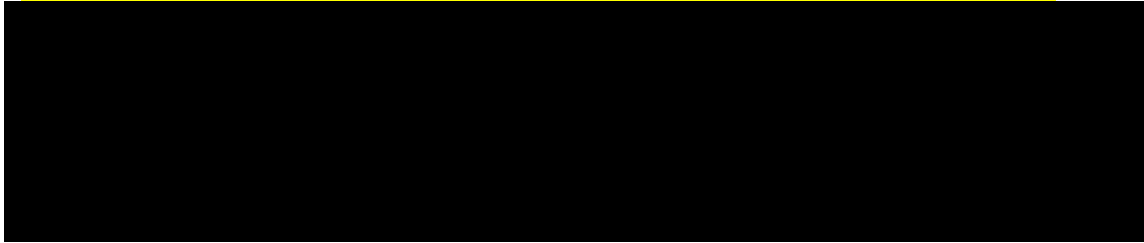
Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	27-03-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24-03-2020	30-03-2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	03-04-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	03-04-2020	



Saksbehandlingstid:	8 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dager.
---------------------	--

Anbefaling og konklusjon



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver

Saksnummer: 077-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Helene Arentz-Hansen
Dato:	17.03.20

Mini-metodevurdering

Hva saken omhandler i korte trekk

Workshop i mini-metodevurdering avholdt 25. november 2019 ved Oslo universitetssykehus (oppfølging av sak 213-18 «Evaluerings av mini-metodevurderinger som del av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten»).

Det foreslås at denne saken deles på to møter:

1. I møte 1 tar Bestillerforum rapporten fra workshopen til orientering.
2. I møte 2 (gjern på heldagsmøtet til høsten) gis det noe mer tid til å legge frem et utkast til et strategidokument for videreutvikling av mini-metodevurderingsfunksjonen. Det som ønskes drøftet i dette møtet er hovedpunktene i strategien, hvordan den kan gjennomføres og hvilke virkemidler som kan tas i bruk.

Bakgrunn for saken

Oppdraget om å arrangere en workshop var en bestilling fra Bestillerforum RHF og ble gitt som følge av et notat fra daværende leder av Råd for metodevurdering ved OUS, Kjell Magne Tveit, til Helse Sør-Øst RHF. Bakgrunnen for notatet var blant annet at aktiviteten knyttet til mini-metodevurdering er svært ulikt fordelt og konsentrert til kun enkelte sykehus.

Workshopen ble arrangert den 25. november 2019 med 51 deltagere, hovedsakelig fra lokalt og regionalt nivå fra Helse Sør-Øst RHF, Helse Vest RHF og Helse Midt RHF.

Rapporten som er vedlagt inneholder en oppsummering av workshopen basert på innleggene, gruppearbeidene og diskusjonene samt et avsnitt som skisserer forslag til tiltak til hvordan mini-metodevurderingsfunksjonen kan videreutvikles. I tillegg er innspill etter en høringsrunde i referansegruppen for Nye metoder inkludert.

RAPPORT FRA WORKSHOP

Innføring av nye metoder i sykehus – er mini-metodevurdering nyttig?

Med forslag til tiltak og videreutvikling

Oslo universitetssykehus 25. november 2019

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	RAPPORT FRA WORKSHOP Innføring av nye metoder i sykehus – er mini-metodevurdering nyttig?
Forfattere og arrangementskomité	Helene Arentz-Hansen, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Karin Borgen, <i>spesialrådgiver, Oslo universitetssykehus</i> Barbra Schjoldager Frisvold, <i>spesialrådgiver, Sekretariatet for Nye metoder, Helse Sør-Øst</i> Øyvind Melien, <i>avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i> Ellen Nilsen, <i>enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder, Helse Sør-Øst</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>helseøkonom, Folkehelseinstituttet</i> Karianne Mollan Tvedt, <i>spesialrådgiver, Sekretariatet for Nye metoder, Helse Sør-Øst</i>
ISBN	[ISBN-nummer]
Rapport	Nr [xx] – 20xx
Prosjektnummer	[Prosjektnummer]
Publikasjonstype	Rapport
Antall sider	18 (22 inklusive vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum RHF
Emneord(MeSH)	Hospitals; Technology Assessment, Biomedical
Sitering	Arentz-Hansen H, Borgen K, Frisvold BS, Melien Ø, Nilsen E, Stoinska-Schneider A, Tvedt KM. RAPPORT FRA WORKSHOP Innføring av nye metoder i sykehus – er mini-metodevurdering nyttig? Rapport nr. [XX]–2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.



NYE METODER



Innhold

OM WORKSHOPEN	3
PROGRAMMET	4
MINI-METODEVURDERING	7
Bakgrunn	7
Kort om mini-metodevurdering	7
Publiserte mini-metodevurderinger frem til nå	7
OPPSUMMERING AV WORKSHOPEN	10
Sammensetning av programmet	10
Oppsummering gruppearbeid	11
VIDEREUTVIKLING OG FORSLAG TIL TILTAK	16
VEDLEGG	19
Vedlegg 1: Innspill fra referansegruppen til Nye metoder	19

Om workshopen

Bestillerforum RHF gav Folkehelseinstituttet (FHI), i samarbeid med sekretariatet for Nye metoder, i oppdrag å arrangere en workshop i mini-metodevurdering. Formålet var at erfaringer med bruk av mini-metodevurderinger skulle gjennomgås og at arbeidet med mini-metodevurderinger eventuelt kan forbedres. Alle landets helseforetak ble invitert. Målgruppen var fagdirektører i helseforetakene, ansatte som har ansvar knyttet til mini-metodevurdering, samt klinikere, bibliotekarer, kontrollere og andre som har erfaring med og/eller interesse for mini-metodevurdering.

Det var 51 deltagere både fra lokalt og regionalt nivå fra Helse Sør-Øst RHF, Helse Vest RHF og Helse Midt RHF, samt Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet, sekretariatet for Nye metoder og FHI. Workshopen fant sted mandag 25. november 2019 kl. 10.00-15.30 på Søsterhjemmet, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Denne rapporten inneholder en oppsummering av workshopen basert på innleggene, gruppearbeidene og diskusjonene samt et avsnitt som skisserer forslag til tiltak til hvordan mini-metodevurderingsfunksjonen kan videreutvikles. I vedlegg 1 er innspill fra medlemmer i referansegruppen for Nye metoder vedlagt.

Programmet

Møteleder første halvdel: *Trygve Ottersen, områdedirektør, Folkehelseinstituttet (FHI)*

09.30 – 10.00 **Registrering**

10.00 - 10.10 **Velkommen og bakgrunn for workshopen**

- *Trygve Ottersen, områdedirektør, FHI*

10.10 -10.20 **Nye metoder - bakgrunn**

- *Ellen Nilsen, enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder*

10.20 – 10.40 **Om mini-metodevurdering**

- *Helene Arentz-Hansen, seniorforsker, FHI*

10.40 -10.50 **Mini-metodevurdering som redskap i faglig ledelse av sykehus**

- *Hilde Myhren, fagdirektør, Oslo universitetssykehus (OUS)*

10.50 – 11.45 **Erfarings og organisering av mini-metodevurdering på sykehus i ulike RHF**

- *Sabrina Johannessen, rådgiver, Helse Bergen*

- *Karin Borgen, spesialrådgiver, OUS*

- *Vidar Halsteinli, forsker, St. Olavs hospital*

Møteleder andre halvdel: *Øyvind Melien, avdelingsdirektør, FHI*

11.45 – 12.20 **LUNSJ**

12.20 – 12.35 **Refleksjoner etter 5 år i Råd for metodevurdering v/ OUS**

- *Tove Nakken, pasientrepresentant, Råd for metodevurdering, OUS*

12.35 – 13.15 **Presentasjon av 2 gjennomførte mini-metodevurderinger**

- *Knut Hagen, medisinsk faglig rådgiver, Klinisk Forskningsenhet Midt-Norge/ St. Olavs hospital*

- *Ane Gerda Zahl Eriksson, overlege, OUS*

13.15 – 13.25 **Benstrekk**

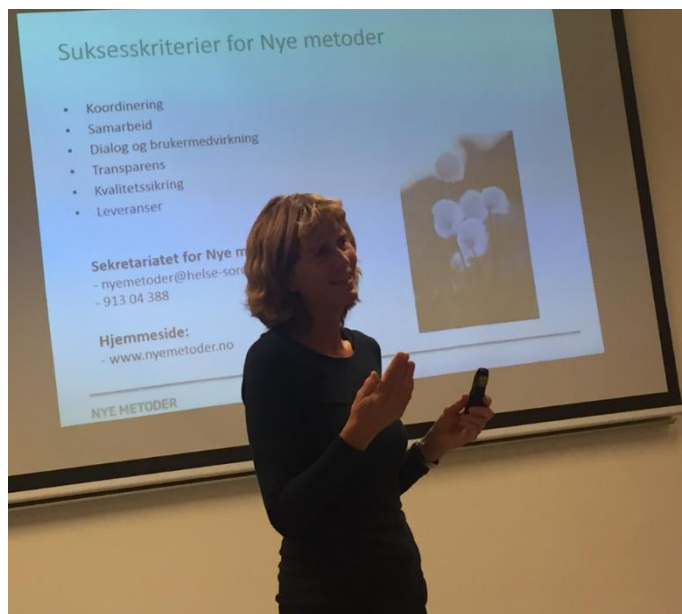
13.25 – 14.25 **Gruppearbeid**

14.25 – 15.15 **Fremlegging av gruppearbeid i plenum**

15.15 – 15.30 **Oppsummering fra dagens møte og videre oppfølging**



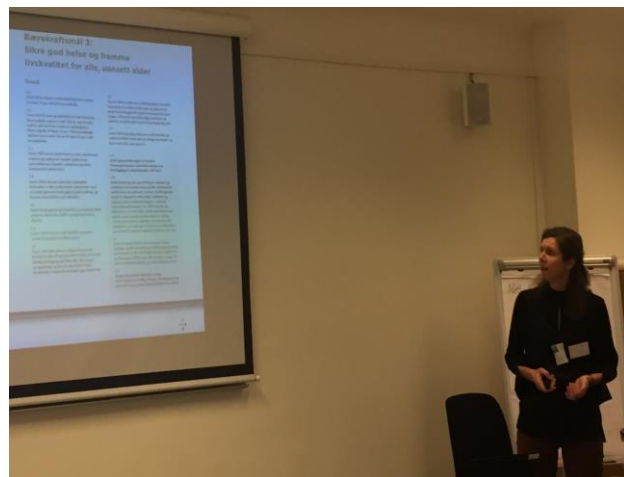
Trygve Ottersen, FHI



Ellen Nilsen, Sekretariatet, Nye metoder



Helene Arentz-Hansen, FHI



Hilde Myhren, OUS



Sabrina Johannessen, Helse Bergen



Karin Borgen, OUS



Vidar Halsteinli, St. Olavs hospital



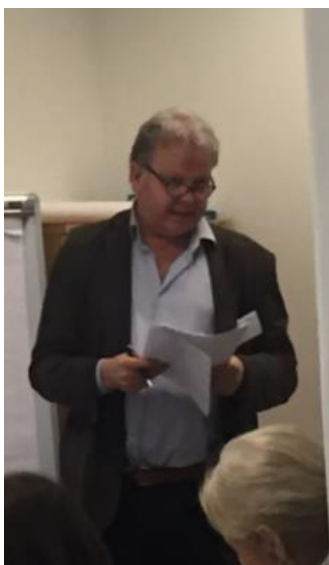
Tove Nakken, pasientrepresentant



Ane Gerda Zahl Eriksson, OUS



Knut Hagen, St. Olavs hospital



Øyvind Melien, FHI

Mini-metodevurdering

Bakgrunn

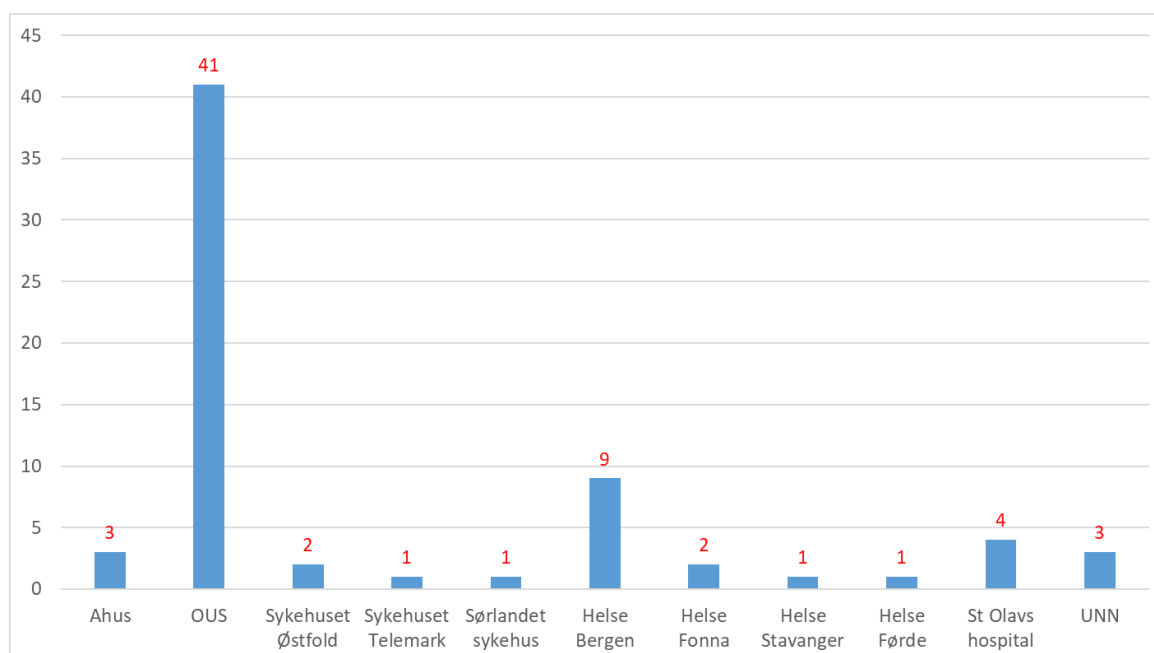
Helse- og omsorgsdepartementet innførte i 2013 et nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten (Nye metoder). Mini-metodevurdering er en integrert del av dette systemet og fungerer som et verktøy for å understøtte beslutninger på sykehusnivå ved innføring av nye metoder og andre prioriteringer. Det ble avholdt et åpningsseminar om mini-metodevurdering den 13. februar 2013.

Kort om mini-metodevurdering

Mini-metodevurdering brukes av sykehusene lokalt når et fagmiljø ønsker å innføre en ny metode, eventuelt avskaffe en gammel. Mini-metodevurdering er en nedskalert form av den tradisjonelle metodevurderingen som brukes på nasjonalt nivå, men innbefatter de samme elementene som belyser klinisk effekt og sikkerhet, kostnader og budsjettkonsekvenser, etikk og organisatoriske aspekter. Punkter som skiller en mini-metodevurdering fra en tradisjonell metodevurdering er blant annet at førstnevnte hverken utfører kostnadseffektivitetsanalyser eller meta-analyser på klinisk effekt og sikkerhet, og tar dermed mye kortere tid å gjennomføre. I tillegg er mini-metodevurderingen spesielt tilpasset beslutninger som skal tas på sykehusnivå og må ses i sammenheng med sykehusets strategi, organisering, økonomi og praksis. Alle ferdigstilte mini-metodevurderinger skal publiseres i [Den nasjonale databasen for mini-metodevurdering](#). Her ligger mini-metodevurderingene åpent tilgjengelig for å sikre gjennomsiktighet og for å unngå dobbeltarbeid for andre sykehus som er interessert i å vurdere den samme metoden. Alle mini-metodevurderinger som publiseres her er fagfellevurdert av en uavhengig fagekspert på metoden.

Publiserte mini-metodevurderinger frem til nå

Oslo Universitetssykehus (OUS) publiserte den første mini-metodevurderingen i oktober 2013. Frem til februar 2020 er det publisert totalt 68 mini-metodevurderinger, mens det er registrert 18 pågående. OUS og Helse Bergen har hatt størst produksjon, med henholdsvis 41 og ni publiserte mini-metodevurderinger. De øvrige publiserte mini-metodevurderingene kommer fra ni andre helseforetak. En fordeling av antall publiserte mini-metodevurdering per helseforetak vises i figur 1.



Figur 1: Antall publiserte mini-metodevurderinger fordelt på helseforetak (per jan 2020).

Hver mini-metodevurdering skal ende opp med en konklusjon. Denne konklusjonen er kun et forslag til de som skal ta den endelige beslutningen om en metode skal innføres på sykehuset eller ikke. Hva som i hvert tilfelle blir den reelle beslutningen, har så langt vært oppfattet som et anliggende for det enkelte sykehus og er ikke blitt publisert i Den nasjonale databasen for mini-metodevurderinger. I 55 av de 68 publiserte mini-metodevurderingene var konklusjonen at metodene som ble vurdert, burde innføres ved det aktuelle sykehuset. For de resterende 13 mini-metodevurderingene var konklusjonen at metoden ikke burde innføres. I de fleste av disse tilfellene var dette begrunnet med for svakt forskningsgrunnlag.

Det finnes flere eksempler på metoder som først har blitt vurdert i en mini-metodevurdering, og som siden har blitt løftet til nasjonalt nivå ved at det har blitt utført en fullstendig eller hurtig metodevurdering og deretter blitt behandlet i Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for Nye metoder (se tabell 1).

Det finnes også ett eksempel hvor et oppdrag gitt av Bestillerforum RHF til FHI ble besvart som en mini-metodevurdering (Intraarteriell kjemoterapi hos barn; sak med ID2017_037). FHI og fagpersonene ved OUS utarbeidet denne i nært samarbeid. Selv om mini-metodevurdering normalt ikke brukes som beslutningsgrunnlag på nasjonalt nivå, var dette et egnet tilfelle til å gjøre en enklere vurdering da man på forhånd visste at dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet var svakt. De økonomiske vurderingene ble utført med nasjonalt perspektiv siden dette dreide seg om et nasjonalt behandlingstilbud.

Tabell 1: Eksempler på mini-metodevurderinger som har blitt «løftet» til nasjonalt nivå

Mini-metodevurdering	Begrunnelse for «løfting» til nasjonal nivå
Høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose	– Høy risiko (høy behandlingsrelatert dødelighet; ~10%) – Nasjonalt behandlingstilbud
Peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT)	– Likeverdige tjenester for hele landet – Nasjonalt behandlingstilbud
Barorefleks aktivering terapi (BAT) for pasienter med uttalt behandlingsresistent hypertensjon	– Mini-mv ble startet i etterkant av hurtigmetodevurdering
Bruk av Prosigna test (PAM50 ROR) til beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft	– Mini-mv utført av OUS. I etterkant også sendt inn som forslag til Nye metoder.
Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og respirasjonsstans når livsforlengende behandling avsluttes	– Nasjonalt behandlingstilbud
Intraarteriell kjempterapi ved retinoblastom hos barn	– Samarbeid mellom OUS og FHI – Nasjonalt behandlingstilbud

Oppsummering av workshopen

Sammensetning av programmet

Programmet for workshopen hadde to deler: i første del var det lagt opp til presentasjoner og i andre del gruppearbeid. Sammensetningen av programmet var gjort med tanke på å få en bredest mulig erfaringsutveksling om mini-metodevurdering. Vi inviterte foredragsholdere som representerte ulike nivå i spesialisthelsetjenesten og som dermed hadde forskjellig tilnærming til mini-metodevurdering. Vi ønsket også å ha en bredest mulig geografisk representasjon.

Dagen startet med en innledning om systemet Nye metoder av enhetsleder for Nye metoder, Ellen Nilsen. Helene Arentz-Hansen, som er prosjektleder for den nasjonale ressursgruppen for mini-metodevurdering ved FHI, gav en innføring i hva mini-metodevurdering er og hvordan utviklingen har vært siden det ble en del av Nye metoder i 2013. Fagdirektør ved OUS, Hilde Myhren, snakket om mini-metodevurdering som redskap i faglig ledelse av sykehus og vektla at mini-metodevurderingene kan være til hjelp i å prioritere riktig og velge de riktige metodene i sykehusene. Organiseringen av arbeidet med mini-metodevurdering har vært gjort ulikt i ulike RHF og HF. Sabrina Johannessen, Karin Borgen og Vidar Halsteinli, som alle er involvert i arbeidet med mini-metodevurdering i henholdsvis Helse Bergen, OUS og St Olavs hospital, delte sine erfaringer fra deres respektive regioner og sykehus. Det kom tydelig frem at en god ledelsesforankring og en målrettet strategi er avgjørende for at arbeidet med mini-metodevurdering skal lykkes og systematisk kunne brukes inn i beslutningsprosesser i sykehusene. Tove Nakken har sittet som pasientrepresentant i Råd for metodevurdering ved OUS i 5 år og delte sine erfaringer derfra. Hun var blant annet opptatt av at det er viktig at de metodene som tilbys pasientene skal være veldokumenterte, samtidig som det også er viktig at prosessene med innføring av nye metoder er så effektive som mulig.

Ane Gerda Zahl Eriksson, overlege, OUS og Knut Hagen, medisinskfaglig rådgiver, Klinisk Forskningsenhet Midt-Norge/ St. Olavs hospital har begge gjennomført henholdsvis én og to mini-metodevurderinger hver. Begge synes arbeidet og erfaringene med mini-metodevurdering var overveiende nyttige og positive, men pekte samtidig på at det er viktig å få satt av tid til det.

For en mer fullstendig gjennomgang av foredragene, se alle presentasjonene som ligger [her](#).

Oppsummering gruppearbeid

For bolken med gruppearbeid hadde arrangementskomiteen på forhånd delt deltagerne inn i fem grupper og forberedt seks spørsmål som gruppene skulle diskutere. Ved påmelding til workshopen ble det bedt om innspill til tema den enkelte ønsket å diskutere. Spørsmålene var derfor delvis basert på innspill fra deltagerne og delvis på tema som arrangementskomiteen hadde forberedt. Under er oppsummering av gruppediskusjonene.

HVILKEN MERVERDI HAR MINI-METODEVURDERINGER FOR HELSEFORETAKENE?

- Motiverer, sikrer evidens og utvider klinikernes perspektiv. Det er en trygghet at det er en egen metode for det. Bidrar til kunnskapsbasert drift og behandling i sykehus.
- Gir en åpen og transparent diskusjon og et bredere beslutningsgrunnlag som styrker beslutningen. Kommer forbi «propp i systemet» for videre beslutning.
- Gir systematikk og bedrer ressursbruk innen de økonomiske rammene. Vi har eksempler på saker der det medisinskfaglige ikke har vært godt nok vurdert.
- Oppdatert behandling i Norge og mindre bruk av utenlandsbehandling (f eks stamcellebehandling, protonbehandling). Det bør diskuteres om all utenlandsbehandling bør gjennomgå en mini-metodevurdering før det tas i bruk.
- Det er en kvalitetssikring for effekt og risiko. Trolig kommer per i dag ikke de riktige metodene til mini-metodevurdering.
- Det er et styrings-, ledelses- og prioriteringsverktøy. Det må være forankret hos ledelsen og i alle fagmiljøer.
- Mini-metodevurdering kan gi et ressursperspektiv og vise at for eksempel en aktuell metode kan gi innsparing av arbeidstid for klinikere. Det er viktig at også dette kommer frem – ikke bare kostnader.
- Bevisstgjøring av metodene man vurderer å innføre ift kostnader, organisering, effekt og sikkerhet etc.
- Bidrar til sikker, oppdatert og lik behandling i Norge.
- Øker fokus på nye metoder og fornying av tjenestene, også på saker som går «under radaren».
- Ledere som har fokus på dette, «snapper opp» nye metoder og lærer sine ansatte metodikken.
- Bidrar til mindre fagkonflikter. Mer objektive vurderinger i HF og blant faggrupper.
- Bedre effekt av helsekroner i HF. Bedre bruk av helsemidler og eksperters tid.
- Har fokus på å bruke mini-metodevurderingene som er gjort i andre HF.
- Sykehusene tar i mindre grad i bruk udokumentert behandling.

HVA ER BARRIERENE FOR Å GJENNOMFØRE EN MINI-METODEVURDERING?

Tilrettelegging? Litteratursøk? Økonomivurdering? Skjemaet? Annet?

- Klinikertid til gjennomføring er største hinder. Dette kommer på toppen av allerede fulle dager og mye av dette arbeidet må gjøres i fritiden. Må få tid av leder til å utføre mini-metodevurdering (burde få 5 dager til arbeidet). Vi må legge inn at vi nå er i en læringsprosess når det gjelder innføring av kunnskapsbasert arbeidsmetode.
- Bekymring for at metoden enten ikke blir innført etter mini-metodevurdering eller at saken heves til nasjonal metodevurdering og at det da tar flere år før man kommer videre med metoden.
- Mangel på kunnskap om litteratursøk, samt kompetanse til å vurdere studieresultater og økonomivurdering. Man bør ha tilgang på bibliotekar, controller samt andre støttefunksjoner, men dette mangler hos noen. Man bør også ha veileder første gangen man skal gjøre en mini-metodevurdering og det er viktig med støttefunksjoner som kan hjelpe til med å kontakte de riktige personene.
- For å ta i bruk mini-metodevurdering må det være tydelig hvilken verdi man har fått ut av det. Hva er verdien for sykehus, pasient, omgivelser.
- Skjemaene er ikke vanskelige – de er bra og forståelige og dermed ikke en barriere.
- At leder ikke er interessert kan være en barriere. Mini-metodevurdering må forankres hos ledelsen.
- Sykehusledere i toppledelsen må også tenke nye metoder. Gå foran med et godt eksempel.
- Manglende kunnskap og erfaring hos ledere og forskere.
- Kunnskap om hva som skal metodevurderes. Vi har ikke definert hva som er innovasjon, ny metode eller forbedring. Grenseoppgangen mellom disse bør gjøres klart for klinisk personell og ledere.
- Uvillighet og motstand mot nytt paradigme.
- Klinikernes og toppleres følelser investert i gammel metode og fokus på nye metoder blir vanskelig (spesielt for eldre ansatte? «Vi gjør det vi pleier å gjøre...»).
- Monitorering av endring er vanskelig.
- Implementering fra forvaltning til fagpersoner i HF bør bedres; f.eks. som oppdrag med at alle HF måles på antall mini-metodevurderinger innen ulike spesialiteter, at toppler i alle sykehus får et tydelig ansvar for dette og at det etterspørres av forvaltningen.
- For lite fokus på implementering av mini-metodevurdering i Norge. Det burde være strengere krav om metodevurdering før innføring av nye metoder i sykehus, spesielt med tanke på pasientsikkerhet. Læringsnettverk mellom HF for implementering av mini-metodevurdering (og kunnskapsbasert praksis) mangler.

- Organisering er alfa og omega. Legge bedre til rette for arbeidet i alle sykehus, ikke bare OUS. Gi gode råd til avdelingsledere og fagansvarlige om hvordan de skal forholde seg og hva de skal gjøre.
- Noen økonomer synes økonomivurderingen er vanskelig. Kan man i tillegg også ha et økonomiskjema tilpasset enklere økonomiberegninger? Skjemaet for økonomivurderingene bør etterhvert evalueres. Lære av de mini-

metodevurderingene vi har gjennomført?

- I arbeid med nye sykehus må man ha klare beskrivelse mht bruk av mini-metodevurdering. Sykehuset Østfold Kalnes brukte en modell for dette.
- Arbeidet med mini-metodevurderinger tar mye tid og kan føre til forsinkelser av metoder som bør innføres.

HVA SKAL TIL FOR AT FLERE HELSEFORETAK TAR I BRUK MINI-METODEVURDERING?

Kom gjerne med forslag til konkrete tiltak.

- Ledelsen må stille krav om at nye metoder vurderes før de innføres.
- Må gjøres bedre kjent: mer informasjon, eksempler, lokale kurs, egnethetsvurdering av forslag til mini-metodevurdering og forum for dette, tydeligere kriterier/sjekkliste for når mini-metodevurdering bør vurderes. Det var mye fokus på mini-metodevurdering når det startet, men det er det ikke lenger.
- Ha «råd for minimetodevurdering» i alle HF som bør sortere ut hva som egner seg for slik vurdering.
- Ha oppstartsmøte med støttepersoner slik at det er enklere å komme i gang og gjøre det på enklest mulig måte.
- Flytskjema som understøtter hele vurderingsprosessen, som hjelp underveis.
- Ikke gjøre vurderingene mer komplisert enn nødvendig; hoppe over punkter i

skjema som ikke er så viktig for den aktuelle metoden (det er flere av spørsmålene som er valgfrie).

- Involvering av ansatte (eierskap).
- Forenkle prosessen.
- Ha flere møter på tvers av helseregioner og HF. På den måten lære av hverandre.
- RHF-et bør premiere / gi midler til å gjennomføre mini-metodevurdering?
- Fortelle om verdien av mini-metodevurdering f.eks gjennom media.
- Åpent rom i skjema for samfunnsøkonomi selv om vurderingen ikke er systematisk (de fleste klinikere tenker samfunnsøkonomi rundt sine metoder).
- Bør være en forutsetning med mini-metodevurdering før omorganiseringer i sykehus og når sykehus har en økonomisk krevende situasjon.

BØR DEN NASJONALE DATABASEN FOR MINI-METODEVURDERING OGSÅ PUBLISERE

A) BELSUTNINGENE I HELSEFORETAKENE?

Alle gruppene svarte JA på dette spørsmålet. Tilleggs kommentarer var at det da er viktig at begrunnelsen for beslutningen kommer godt frem og at dette også kan være en viktig tilbakemelding til industrien. Ett forslag var å bruke skjema 3 ved publisering av beslutningen.

B) FAGFELLEVRURDERINGENE?

Alle gruppene svarte JA på dette spørsmålet. Deltagerne mente altså at skjema 2 for fagfelle vurdering skulle publiseres, men flere hadde en tilleggs kommentar om at det muligens bør være uten navn. Et forslag var også at det bør komme frem at fagfellenes innspill er gjennomgått i den publiserte mini-metodevurderingen.

HVORDAN ØKE GJENBRUK AV MINI-METODEVURDERINGENE PÅ TVERS AV SYKEHUSENE VED HJELP AV DEN NASJONALE DATABASEN?

- Man bør øke gjenbruken av mini-metodevurderingene. Dette kan f.eks. gjøres ved å samkjøre Den nasjonale databasen for mini-metodevurdering med Nye metoder sine nettsider.
- Nye publiserte mini-metodevurderinger blir sendt ut sammen med Nye metoder sine nyhetsbrev.
- Helseforetakets eget Råd for metodevurdering kan ha ansvar for å bredde ut til aktuelle avdelinger internt i hvert HF. Dette forutsetter at hvert HF har et eget Råd for metodevurderinger.
- Ledergruppene bør gå gjennom mini-metodevurderingene som ligger i databasen for å se om noe kan gjenbrukes i eget HF.
- Ved beslutninger som omfatter et speielt tema, f.eks. barn, så må man dele dette med alle barneklippene (fagmiljø). Eksempelvis kan «Rådet ved OUS» dele det med alle sykehus.
- Gjenbruk av organiseringsform for mini-metodevurdering i HF. Andre HF bør velge enten Helse Vest eller Helse Sør-Øst sin organisering. Ikke organisere dette veldig ulikt i alle HF da det vil gjøre det vanskelig å samarbeide.
- Samarbeid i Norden. Kan vi være mer effektive og samfunnsøkonomiske ved å dele nettside for mini-metodevurdering med de nordiske landene?
- Øke kvaliteten og antall mini-metodevurderinger er vesentlig. Bør man ha en person med HTA-kompetanse i hvert RHF som bistår med å høyne kvalitet på vurderingene?
- Ha en form for premiering eller «gulrot» for å utføre mini-metodevurderinger. Kan mini-metodevurderinger føre til publisering i tidsskrifter? (kan bli særlig aktuelt hvis man får i stand systemer for monitorering av innføring av nye metoder elektronisk, f.eks. via metavisjon).
- Lage nyhetssaker om mini-metodevurdering i helseforetaket, slik de har i Helse Vest.

- Avsette tid til å gjenbruke mini-metodevurderingene (1-3 dager). Fremstille begrunnelse for innføring eller ikke innføring for en gruppe fagpersoner som ikke er inhabile mht fag.
- Følgende bør legges inn i oppdragsdokumentet for helseforetaket: Hvor mange mini-metodevurderinger har blitt gjenbrukt i 2020? Hvor mange mini-metodevurderinger har blitt gjennomført i 2020?

HVILKE TANKER HAR DERE OM EVT BRUK AV MINI-METODEVURDERINGER FOR Å KUNNE UNDERSTØTTE INNKJØSPROSESSER I SPESIALISTHELSETJENESTEN?

- Det er relevant, særlig ved lokale innkjøpsprosesser, men det er utydelig og må beskrives som mulighet og hvordan man gjør dette.
- Før innkjøp burde det etterspørres en mini-metodevurdering – om det allerede har blitt gjort en eller om det evt burde ha vært gjort.
- Innkjøpsgruppene må vite hva som skjer i klinikkene.
- Elektromedisinsk utstyr må pekes på spesielt i denne sammenheng. Hvordan brukes mini-metodevurdering her? Det samme gjelder innen radiologi og laboratorievirksomhet.

Diskusjon i gruppene 1, 3 og 4:



Videreutvikling og forslag til tiltak

Mens alle nye legemidler og indikasjoner blir gjenstand for metodevurdering på nasjonalt nivå, blir kun et utvalg av øvrige metoder som anses relevante for spesialisthelsetjenesten metodevurdert på nasjonalt nivå. Dette har bl.a. sammenheng med det betydelige volum av ny teknologi som kommer innenfor områder som medisinsk utstyr, diagnostikk, prosedyrer mm, ofte med flere parallelle leverandører av produkter, noe som ville fordre en tilsvarende betydelig kapasitet dersom en skulle gjennomføre metodevurderinger over en bred skala. Et stort antall metoder som til enhver tid innføres (eller utfases) i sykehusene blir følgelig ikke vurdert i en nasjonal metodevurdering. For disse metodene som ikke oppfyller kriteriene for en nasjonal vurdering, men hvor det allikevel er usikkerhet rundt effekt, sikkerhet, økonomi og/eller organisering er mini-metodevurdering et alternativ. Sekstiåtte publiserte mini-metodevurderinger er derfor et lavt antall tatt i betraktning at Nye metoder og mini-metodevurdering ble innført av Helse –og omsorgsdepartementet allerede i 2013. Til sammenligning er det utført 34 nasjonale metodevurderinger (hurtige og fullstendige) på ikke-legemidler. I tillegg er det en betydelig skjevhet i hvilke sykehus/regioner som publiserer mini-metodevurderingene.

En målsetning fremover er at flere sykehus benytter seg av mini-metodevurdering som beslutningsstøtte både ved innføring av nye metoder og utfasing av utdaterte metoder, og at mini-metodevurdering skal være et nyttig beslutningsstøtteverktøy for ledere og ansatte i spesialisthelsetjenesten. Under har vi satt opp noen forslag til tiltak til hvordan mini-metodevurderingsfunksjonen kan utvikles. De fleste punktene kom opp som forslag på workshopen.

1. Styrke implementering av og kjennskap til mini-metodevurdering i sykehusene

Erfaringene viser at mini-metodevurdering blir brukt i svært ulik grad i sykehusene. Det bør være en målsetning at flere sykehus skal utføre mini-metodevurderinger og at sykehus som allerede utfører mange mini-metodevurderinger skal øke sitt utbytte av dem. Punkter som kan øke bruken av mini-metodevurdering i sykehus er:

- Tydelig ledelsesforankring. Ledelsen må etterspørre mini-metodevurdering når det skal gjøres en beslutning om innføring av nye eller utfasing av gamle metoder.
- Sette av tid til å utføre mini-metodevurderinger.
- Læring på tvers av sykehusene og regionene.
- Gjøre mini-metodevurdering bedre kjent; f. eks. gjennom nyhetssaker, nyhetsbrev, informasjon i ledermøter og andre møter.
- Målrettet informasjon til ulike kliniske miljøer, f. eks. med kommunikasjon av mini-metodevurderinger innen bestemte terapiområder til korresponderende fagmiljø og enheter.

- Utvikle gode prosedyrer for hvordan arbeidet med mini-metodevurdering skal organiseres i sykehuset (f. eks. hvordan kontakte bibliotekar og controller)
- Mini-metodevurdering bør inngå i et systematisk forbedringsarbeid.
- Etablere «Råd for metodevurdering» i alle sykehus.

2. Understøtte innkjøpsprosesser i sykehusene

Proessen med mini-metodevurdering bør kobles opp mot innkjøpsfunksjonen i sykehusene. Hvilket nivå av metodevurdering kan egne seg for Sykehusinnkjøp HF og andre som gjør innkjøp på sykehusene når det skal gjøres anbud/innkjøp for å sikre at metodene har god effekt, sikkerhet etc.?

3. Mer samarbeid og utveksling med metodevarslingsfunksjonen

MedNytt, som publiserer metodevarsler, kan utvikles til å bli en kilde til informasjon for å identifisere metoder aktuelle for mini-metodevurdering, på lik linje som for nasjonale metodevurderinger.

4. Øke transparens og tilgjengelighet

I gruppearbeidene kom det frem at både beslutningene som tas av sykehusene basert på mini-metodevurderingene og fagfellevurderingene av disse bør publiseres sammen med mini-metodevurderingene i Den nasjonale databasen.

I tillegg til dette ligger det en åpenbar gevinst i å bedre søkbarheten til mini-metodevurderingene. Det vil også være en fordel om man kan søke samtidig etter en gitt metode i alle databasene i systemet Nye metoder (dvs. i www.minimetodevurdering.no, www.mednytt.no og www.nyemetoder.no; figur 2). Dette vil forutsette teknisk oppdatering av databasene.



Figur 2: Søk etter metode slik det gjøres i dag og slik det kan gjøres i fremtiden.

5. Monitorering

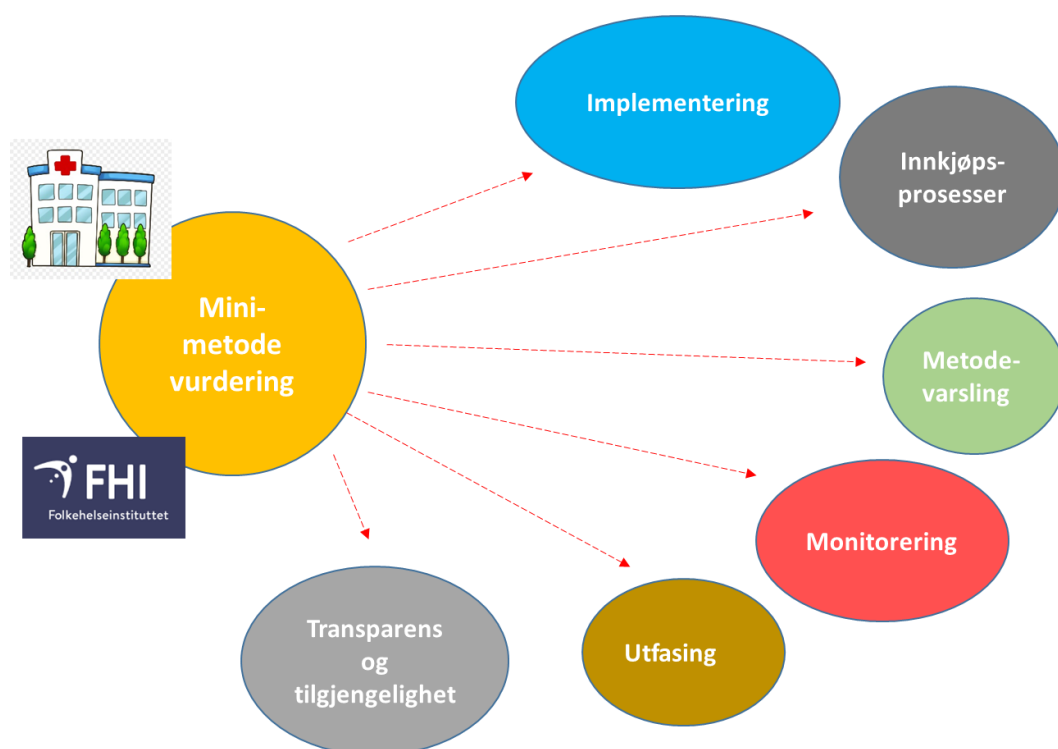
Mini-metodevurdering kan bidra til en mer systematisk monitorering av nye metoder som introduseres i sykehusene. Ved innføring av en bedre elektronisk monitorering i klinisk praksis, vil man kunne sammenligne data fra bruk av gammel metode med ny metode. Dette kan inkludere data om effekt, sikkerhet, økonomi etc. Registreringen kan eventuelt gjøres i et

kvalitetsregister og kan blant annet brukes til å observere resultater fra arbeid med nye metoder per år, per helseforetak, per fagområde etc.

6. Utfasing av metoder i sykehusene

Mini-metodevurdering kan også bidra til en mer systematisk oppfølging av metoder som bør fases ut. Dette kan legges inn som en rutine i sykehusenes arbeid med prosedyrer for mini-metodevurdering.

Figur 3 viser en samlet oversikt over forslagene til videreutvikling og tiltak for mini-metodevurderingsfunksjonen.



Figur 3: Forslag til videreutvikling og tiltak for mini-metodevurderingsfunksjonen

Diskusjon i gruppe 2 og 5:



Vedlegg

Vedlegg 1: Innspill fra referansegruppen til Nye metoder

En oppsummering av workshopen ble presentert i møtet for referansegruppen til Nye metoder den 16. januar 2020. Det kom her frem ønske om at denne rapporten skulle sendes på «høring» med mulighet for å gi innspill før den sendes til Bestillerforum RHF. Vi mottok innspill fra Helsedirektoratet, Regionalt ressursmiljø for metodevurderinger i Helse-Vest, Sekretariatet for Nye metoder og Melanor. Innspillene er gitt under.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Hei og takk for mulighet til å gi innspill.

I diskusjonen i referansegruppemøtet var det litt frem og tilbake om statusen på mini-metodevurderingene. Det forundrer meg litt, og bør tydeliggjøres. Det er vel slik at en mini-metodevurdering gjelder det HFet som har utført den. Hvis det aktuelle HF har en beslutningsprosess knyttet til mini-metodevurderingene, så gjelder den beslutningen for bare dette HF. Så kan andre HF velge å ta stilling til den eller ikke. Men dette er altså lokale beslutninger på HF-nivå. Og vi må erkjenne at en mini-vurdering utført av et HF, og tatt til positiv beslutning, ikke nødvendigvis vil bli adoptert av et annet HF (slik OUS var inne på). Det kan skyldes ulike vurderinger i de lokale "beslutningsforumene", eller at man vurderer at mini-metodevurderingen utført ved et annet HF ikke holder god nok kvalitet til å fungere som beslutningsgrunnlag (som nok var tilfellet for OUS).

Hilsen

Morten Græsli

Retningslinjer og fagutvikling Helsedirektoratet

Innspill fra Regionalt ressursmiljø for metodevurderinger i Helse-Vest:

Vi har sett gjennom referatet/notatet fra minimetode workshop 25/11, og synes at de fleste innspill fra arbeidsgruppene er fanget opp. Tenker at det særskilt vil være viktig å jobbe videre med tidlig beslutningsstøtte mtp om et nytt tiltak/metode kan effektueres lokalt utenom System for nye metoder, eller om det bør allokere inn i systemet. Vi har i Helse-Vest avtalt med fagdirektør ved HUS at vi skal skissere et flytskjema som skal hjelpe til at relevante tema og kriterier blir vurdert før avgjørelser tas om lokal innføring, og om tiltaket/endringen bør vurderes i minime- todevurdering eller nasjonalt.

Vennleg helsing

På vegne av Regionalt ressursmiljø for metodevurderinger i Helse-Vest

Sabrina Johannessen

Frode Lindemark

Anne K. Lehmann

Innspill fra Sekretariatet for Nye metoder:

Hei,

Innspill om tilrettelegging av mini-metodevurderingsskjema til også å være spisset mot/fungere ved revurdering av egen praksis med en tilhørende «varsling» om å løfte til nasjonalt nivå når noen kriterier er oppfylt. Nå er all tekst som er skrevet om mini-metodevurderinger på nett etc. med fokus på bruk i forbindelse med innføring. Kan det utarbeides et mini-metodevurderings- skjema som har fokus på revurdering av praksis og en beslutning om mulig endring/utfasing?! Det er da mulig at noen spørsmål må legges inn ekstra og reformuleres mot dagens skjema rettet mot innføring.

Arbeidet med å tilpasse mini-metodevurderingsskjema til bruk i forbindelse med revurderinger må ses tett sammen arbeidet med revurderingsprosjektet som ledes av Helse Midt Norge. Både utformingen av nominasjonskriteriene for metodene som velges ut for revurdering og de krite- rier som skal ligge til grunn for at en metode løftes til revurdering på nasjonalt nivå er elementer som vel hører naturlig inn i revurderingsprosjektet (?)

Helene Örthagen

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Innspill fra Melanor:

Se eget dokument på neste side.

Sekretariatet for Nye metoder

Fornebu, 24/02-20

Melanors innspill til «Videreutvikling og forslag til tiltak» mini-metodevurdering

Vi viser til informasjon om workshop om mini metodevurdering i november 2019, og oppsummeringen fra møtet inkludert forslag til videreutvikling og tiltak, som vi har fått tilsendt. Melanor takker for mulighet til å gi innspill til oppsummeringen fra møtet.

Ettersom Melanor ikke var involvert i workshop'en eller har hørt presentasjonene som la grunnlaget for diskusjonene uttaler vi oss ikke om presentasjonene som er lagt ved oppsummeringen eller notatene fra gruppediskusjonene. Våre innspill retter seg spesifikt mot delen «Videreutvikling og forslag til tiltak».

Melanor viser til punktene 1-6 med underpunkter og støtter i all hovedsak forslagene. Vi ønsker i tillegg til å rette oppmerksomhet mot følgende områder;

- **Melanor savner et gjennomgående fokus på involvering og dialog med utstyrsleverandørene.** Det er viktig for god transparens og åpenhet i prosesser og beslutninger. Leverandørene er også en viktig ressurs og har mye informasjon og kompetanse omkring utstyret og prosedyrene det brukes i. Utstyrsleverandørene kan og bør bidra i alle de ulike delene i metodevurderingen
- **Utstyrsleverandørene etterlyser mulighet for å spille inn forslag for mini-metodevurdering**
- **Vekst i anvendelse av mini-metodevurdering må skje på metoder der det er mest hensiktsmessig.** Med hensyn til riktig ressursbruk, og kapasiteten som finnes tilgjengelig for å gjøre mini-metodevurderinger bør det foreligge klare kriterier /retningslinjer for når mini-metodevurdering bør anvendes
- Ikke bare må helseforetaksledelsen etterspørre mini-metodevurdering. **Ledelsen må også ta ansvar for å treffe overordnede beslutninger om innføring/ikke innføring/utfasing av metoder på tvers av de ulike enkelt avdelingenes ressurser og**

kanskje motstridende interesser, til beste for pasientene, helseforetaket og helsetjenesten.

- Innkjøp og Mini-metodevurderinger; **Metodevurdering må i alle tilfeller håndteres med varsomhet i forhold til anskaffelser.**
 - Leverandører kan ikke bestemme at det skal gjennomføres metodevurdering og krav om metodevurdering er derfor ikke egnet i anskaffelser. Det må aldri være skal-krav om metodevurdering, fordi dette kan føre til konkurransevidning og gi enkelte leverandører en tilfeldig fordel framfor en annen
 - Mye medisinsk utstyr forbindes med lav risiko. Kravene til utvikling og produksjon av slikt utstyr handler i stor grad om å sikre at utstyret er trygt i bruk og holder en god og konsistent produktkvalitet. Kjøpere av produktene er opptatt av at produktene er kostnadseffektive. Det vil hverken være bærekraftig eller hensiktsmessig for produsentene å bruke store ressurser på kliniske studier for å dokumentere effekt av slike produkter for å tilfredsstille norske innkjøps krav
- **Melanor er bekymret for at det gjøres mini- metodevurderinger av utstyr som ikke er samsvarsvurdert i henhold til lov om medisinsk- eller in vitro- diagnostisk utstyr.** Dersom utstyret ikke er samsvarsvurdert i henhold lovverket, foreligger det ikke kvalitetssikring av produktet eller fremstillingen av det, slik loven krever. Dersom slik utstyr metodevurderes og tas i praktisk bruk, innebærer det økt, og unødvendig risiko.

Vi står selvsagt til rådighet dersom Folkehelseinstituttet, sekretariatet for Nye metoder eller Bestillerforum RHF har spørsmål til dette innspillet. Vi vil samtidig også oppfordre til at det gjennomføres en tilsvarende erfaringsoppsummering med andre relevante aktører slik som utstysleverandører og/ eller relevante pasient/bruker organisasjoner. Melanor bidrar gjerne til dette.

Med vennlig hilsen

Melanor – Bransjeorganisasjonen for medtek og lab

Atle Hunstad
Administrerende direktør

Henriette Ellefsen Jovik
Seniorrådgiver

Saksnummer:078-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder / Folkehelseinstituttet
Dato:	20.04.2020

Nasjonale metodevurderinger i Nye metoder som gjelder screening. Overføring av oppdrag til Helsedirektoratet.

Hva saken omhandler i korte trekk

Helse- og omsorgsdepartementet har hatt til vurdering en sak om grenseoppgang mellom screeningtiltak og Nye metoder. Departementet har vurdert at etablering av screening-program og utvidelser av eksisterende screeningprogram ikke skal gjennom Nye metoder, men styres av Helsedirektoratet.

Folkehelseinstituttet har per april 2020 to oppdrag som gjelder screening:

1. ID2018_030_Nasjonal aortascreening av 65-årige menn i Norge.
Oppdraget nærmer seg ferdigstillelse fra FHI.
2. ID2019_048_Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet - Innkalling av kvinner i alder 45-74 år til mammografi hvert annet år.
Oppdraget er ennå ikke startet da ventet på avklaring fra HOD mht screening

Forslag om å overføre oppdrag ID2019_048_Utvidelse av aldersgruppen i mammografiprogrammet til Helsedirektoratet mens oppdrag om nasjonal aortascreening først ferdigstilles fra FHI.

Vedlegg: Brev til Helsedirektoratet fra Helse- og omsorgsdepartementet «Styringsstruktur for nasjonale screeningprogrammer».

Helsedirektoratet
Postboks 220 Skøyen
0213 OSLO

Deres ref

Vår ref
16/3104-5

Dato
20. mars 2020

Styringsstruktur for nasjonale screeningprogrammer

Helse- og omsorgsdepartementet viser til Helsedirektoratets rapporter "Styringsstruktur for nasjonale screeningprogrammer" mottatt 21.11.2018 og "Roller og prosess ved nye nasjonale screeningprogrammer" mottatt 21.02.2019.

Helse- og omsorgsdepartementet støtter Helsedirektoratets anbefaling om at beslutningsprosessen for etablering av nye screeningprogram bør bestå av en utredning ledet av Helsedirektoratet, påfølgende anbefaling fra Helsedirektoratet til HOD, og beslutning gjennom de ordinære budsjettprosesser på samme måte som er gjort for tarmkreftscreeningprogrammet.

Når det gjelder styringsstruktur for screeningprogrammene, bør de være opp til Helsedirektoratet å organisere dette på en hensiktsmessig måte. Men HOD vil presisere at kommuner og regionale helseforetak må involveres tungt.

Mindre endringer i nåværende programmer bør kunne besluttet av styringsgruppen(e). Ved behov for større og kostnadskrevende endringer bør saken etter behandling i styringsgruppen(e) legges frem for HOD etter at det er gjennomført metode- og kost-nytte vurderinger og deretter behandles i årlige budsjettprosesser. Dette innebærer at nye tester/metoder i eksisterende eller nye screeningprogrammer ikke skal gjennom System for nye metoder.

Implementering av nye screeningprogram eller av endringer i nåværende program vil være et ansvar for kommuner og regionale helseforetak i samarbeid med styringsgruppen(e).

Postadresse
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo
postmottak@hod.dep.no

Kontoradresse
Teatergt. 9
www.hod.dep.no

Telefon*
22 24 90 90
Org.nr.
983 887 406

Avdeling
Spesialisthelsetjenesteavdelingen

Saksbehandler
Kristin Lossius
22 24 86 91

Med hilsen

Espen Aasen (e.f.)
ekspedisjonssjef

Kristin Lossius
spesialrådgiver

Dokumentet er elektronisk signert og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Saksnummer: 080-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder
Dato:	17. april 2020

Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – statusrapport

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF er styringsgruppe for prosjektet og gis her en orientering om status.

Status

På grunn av den pågående koronasituasjonen, er prosjektet etter avklaring med prosjekteier i Helse Sør-Øst RHF utsatt. Bakgrunnen for denne beslutningen er at prosjektet er helt avhengig av deltakelse og innspill fra mange aktører som nå må prioritere andre oppgaver. Møter og workshops vil dessuten være vanskelig å arrangere fremover og det vil ikke være realistisk å gjennomføre dette digitalt.

Engasjementene til prosjektleder og arkitekt er avsluttet. Arkitekt ble omdisponert av Sykehuspartner HF, prosjektleder har jobbet en måned med utløp 9. april.

Når situasjonen har normalisert seg, vil sekretariatet komme tilbake til nytt oppstartstidspunkt.